

Bibliothek
der
technischen Hochschule

Ja
294
(Imp.-Bd 1,8)
Braunschweig

UB Braunschweig

84



10086-604-7

Ja-294
(Erg Bd 1,8)

DIE PHARMAZIE

8. Beiheft / 1. Ergänzungsband

DOSIS UND WIRKUNG

Beiträge zur theoretischen Pharmakologie

VON

HERMANN DRUCKREY

a. PL. PROFESSOR FÜR PHARMAKOLOGIE,
CHIRURGISCHE UNIVERSITÄTS-KLINIK
FREIBURG IM BREISGAU
(DIREKTOR: PROFESSOR DR. E. REHN)

UND

PROFESSOR DR.-ING. E. h.

KARL KÜPFMÜLLER

STUTTGART

49. 10.5.



ARBEITSGEMEINSCHAFT MEDIZINISCHER VERLAGE GMBH

VERLAG DR. WERNER SAENGER, BERLIN C 2

Alle Rechte vorbehalten. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Werner Saenger, Berlin; für den Verlag: Dr. Werner Saenger, Berlin; für den Anzeigenteil: Kurt Klimmer; Arbeitsgemeinschaft medizinischer Verlage, Berlin; Schriftleitung, Verlag und Anzeigenannahme: Berlin C 2, Neue Grünstraße 18; Fernsprecher 42 30 97. Veröffentlicht unter Lizenz Nr. 346 der Sowjet. Militäradministration in Deutschland. G. N. 347.

Druck: (23) Druckerei Norden, Berlin N 4, Schlegelstr. 27.

Printed in Germany.

Inhalt

Vorwort	
A. Theorie des Konzentrationsablaufs von Pharmaka im Körper	
Aufgabenstellung	515
I. Die Einzeltvorgänge bei der Resorption und Ausscheidung	519
1. Der Stoffaustausch zwischen dem Blut und dem Gewebe	519
a) Der Stoffaustausch durch freie Diffusion	521
b) Der Stoffaustausch mit der strömenden Gewebsflüssigkeit	523
2. Die Resorption aus dem Magen-Darm-Kanal	528
3. Die Leber	533
4. Die Resorption durch die Lunge	535
5. Resorption nach subkutaner Injektion	539
6. Ausscheidung eines Pharmakons im Harn	542
7. Die Entgiftungsvorgänge im Gewebe	548
II. Die Konzentrationsabläufe im ganzen Körper	548
8. Gesamtbild und Übersicht	548
9. Die Konzentrationsabläufe im ganzen Körper nach oraler Gabe eines Pharmakons	551
Untersuchung der Ergebnisse	556
10. Die Konzentrationsabläufe nach Einatmen des Giftes	558
11. Die Konzentrationsabläufe nach subkutaner Injektion	563
12. Die Konzentrationsabläufe nach intravenöser Injektion	565
13. Zahlenbeispiele	568
14. Der Konzentrationsablauf in einem „speziellen Organ“	575
15. Der Konzentrationsablauf eines Giftes im Gewebe nach wiederholter Applikation	579
16. Elektrisches Ersatzbild	583
B. Die Beziehungen zwischen Konzentration und Wirkung	
17. Die reaktionskinetischen Ansätze	591
Der Gleichgewichtszustand	593
18. Der zeitliche Verlauf der Rezeptoren-Besetzung im einfachsten Falle	597
a) Der Gleichgewichtszustand	597
b) Die kinetischen Beziehungen	599
19. Die verschiedenen Wirkungstypen	603
a) Die Konzentrationsgifte	604
b) Kumulierende Gifte	606
c) Die „c t-Gifte“	606
d) Der „allobiotische“ Zustand	608
e) Die Reversibilität der Wirkung	610
f) Die Potentialgifte	611
20. Die „statische“ und „dynamische“ Beziehung zwischen der Giftkonzentration und der Rezeptoren-Besetzung bzw. Wirkung	612
a) Der Gleichgewichtszustand: die „statischen“ Beziehungen	613
b) Die dynamischen Beziehungen	616
21. „Konkurrenz“- und „Blockgifte“	620
22. Arzneikombinationen und „potenzierte“ Wirkung	623
23. Höhermolekulare Reaktionen	626
24. Die Zeit-Wirkungs-Beziehungen	628
a) Das „c t-Produkt“	628
b) Die Zeit-Wirkungs-Beziehungen bei unmittelbarer Einwirkung	629
c) Die Zeit-Wirkungs-Beziehungen bei resorptiver Wirkung	634
d) Die „Latenzzeit“	637
Schluß	639

Vorwort

Die Entwicklung der pharmakologischen und therapeutischen Wissenschaft weist eine bemerkenswerte Uneinheitlichkeit auf. Während das experimentell und klinisch erarbeitete Beobachtungsmaterial einen fast erdrückenden Umfang erreicht hat, ist unsere Kenntnis über die diesem zugrunde liegenden Gesetzmäßigkeiten, die man meist als „Allgemeine Pharmakologie“ bezeichnet, recht gering. So steht der Arzt einer unübersehbaren Fülle von Einzeltatsachen gegenüber, „Spezielle Pharmakologie“ genannt, ohne in ihr Gemeinsames und Verbindendes erkennen zu können, das ihm eine befriedigende Ordnung des Stoffes erlaubt. Dies Mißverhältnis beeinträchtigt die Entwicklung der experimentellen Pharmakologie wie die der praktischen Therapie in gleicher Weise.

Die beiden wichtigsten Probleme der „Allgemeinen Pharmakologie“ sind:

1. Die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Wirkung und
2. die Beziehungen zwischen Dosis und Wirkung.

Das Bedürfnis, der letztgenannten Beziehung nachzugehen, ergab sich für uns bei eingehenden Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus krebserregender Substanzen*.

Die vorliegende Darstellung ist das Ergebnis einer längeren und engen Zusammenarbeit zwischen Mediziner und Physiker, die durch zeitgemäße äußere Umstände ermöglicht wurde.

Es liegt in der Natur des Gegenstandes, daß er dem Leser zunächst spröde erscheint, dann aber doch ein Interesse wecken wird, das unsere Darstellung kaum befriedigen kann. Da einige Stellen gewisse Schwierigkeiten enthalten, sei gesagt, daß die einzelnen Abschnitte in sich geschlossen sind und daß daher ein Überspringen solcher Stellen möglich ist.

Herr Professor Butenandt hatte die Freundlichkeit, das Manuskript kritisch durchzusehen. Dafür danken wir ihm auch an dieser Stelle. Vor allem sei dem Verleger, Herrn Dr. Saenger, für seine verständnisvolle Förderung des Buches unter schwierigen Umständen gedankt.

Freiburg und Stuttgart, Januar 1949

H. Druckrey K. Küpfmüller

* Zeitschrift für Naturforschung, Bd. 3b, (1948), 254.

A. Theorie des Konzentrationsablaufs von Pharmaka im Körper

Aufgabenstellung.

Wenn die Summe der experimentellen Beobachtungen auf einem Gebiet einen größeren Umfang erreicht hat, wächst das Bedürfnis, das vorhandene Material zu ordnen und die den Beobachtungen zugrunde liegenden Gesetzmäßigkeiten zu erkennen. Mit Hilfe dieser fortschreitenden Erkenntnis wird es dann möglich, die bisher unübersehbare Fülle der Erscheinungen zu verstehen und nun auf deduktivem Wege zu neuen Vorstellungen zu kommen, die bestenfalls Voraussagen über spezielle Probleme erlauben, wenigstens aber zu klaren Problemstellungen für die weitere experimentelle Arbeit führen. So kann eine fortgesetzte und systematische Prüfung der zunächst nur grob erkannten Gesetzmäßigkeiten erfolgen, bis ihre Formulierung dann durch immer neue Korrekturen und Ergänzungen schließlich in befriedigendem Umfang der Wirklichkeit angenähert werden kann. Dieser sinnvoll angewandte Wechsel zwischen induktiver und deduktiver Betrachtung ist das Verfahren, dem die Naturwissenschaft viele Fortschritte verdankt.

Auf dem schwierigen Gebiet der quantitativen Beziehungen zwischen Dosis und Wirkung hat das vorhandene Material an experimentellen Beobachtungen einen solchen Umfang erreicht, daß die Gefahr besteht, die Übersicht über die Fülle unzusammenhängender Daten zu verlieren. Deshalb erscheint es hier besonders an der Zeit, den grundlegenden Gesetzmäßigkeiten nachzugehen.

Die meisten Versuche, die bisher auf diesem Gebiet vorliegen, gehen von experimentell gewonnenen Daten aus und bemühen sich, einen möglichst einfachen mathematischen Ausdruck zu finden, der den Verlauf der Kurven befriedigend wiedergibt. Aus den erhaltenen Formeln werden dann Schlüsse auf die mögliche Natur des beobachteten Vorganges gezogen.

Clark¹, an dessen Ergebnisse wir anknüpfen, hat diese Versuche kritisch behandelt und vor solchen Schlüssen gewarnt, weil die Einfachheit der benutzten Formeln in einem nicht zu überbrückenden Gegensatz zur Kompliziertheit biologischer Systeme steht.

Die Abhängigkeit der Wirkung von einer gegebenen Dosis ist keine unmittelbare, sondern folgt aus einer ganzen Fülle nebeneinander ablaufender und hintereinander geschalteter Einzelvorgänge. Der erste Schritt ist die Resorption des Pharmakons und seine Verteilung im Körper bei gleichzeitigen Ausscheidungsvorgängen. Ihm folgt dann die Reaktion des Giftes mit funktionswichtigen oder auch inerten Bestandteilen der Zellen, und erst in einem dritten Schritt erscheint die biologische Wirkung. Trotz dieser großen Kompliziertheit ergeben sich für die Abhängigkeit der Wirkung von der Dosis meist bemerkenswert einfach erscheinende Kurven. Es ist daher möglich, relativ einfache Formeln zu finden, die den Verlauf der Kurven angenähert wiedergeben, aber es ist unmöglich, diese aus ganz wenigen Konstanten und Variablen bestehenden Formeln als Ausdruck für die zugrunde liegenden Vorgänge zu betrachten. Daran ändert sich auch dann nichts, wenn es gelingt, durch Einführung weiterer Konstanten oder eines Exponenten eine bessere Näherung an den Kurvenverlauf oder eine allgemeine „Gültigkeit“ zu erzielen. Ein solches Verfahren muß notwendig zu falschen Vorstellungen führen.

¹ Clark, A. J., „General Pharmacology“ in Heffter-Heubners Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Erg.-Bd. 4, Berlin 1937; vgl. auch M. Kiese, Klin. Wschr. 24, 453 (1947).

Wir haben deshalb versucht, die physikalisch-chemischen Einzelvorgänge, die nach gesicherter experimenteller Erfahrung in der Dosis-Wirkungs-Beziehung enthalten sind, zu formulieren und die daraus berechneten Kurven mit jenen zu vergleichen, die durch experimentelle Untersuchungen gewonnen wurden. Tatsächlich vorhandene Gesetzmäßigkeiten müßten auf diese Weise in Erscheinung treten. —

Die Dosis eines Pharmakons bestimmt die Stärke seiner Wirkung. Deshalb stehen quantitative Probleme im Vordergrund der pharmakologischen Forschung.

Die Dosis bezeichnet eine Menge. Durch ihre Resorption und ihre Verteilung mit dem Blutstrom auf die verschiedenen Volumina der Organe und Gewebe im Körper entsteht in diesen eine Konzentration. Die Höhe dieser Konzentration am Wirkungsort bestimmt dann erst unmittelbar die Geschwindigkeit und das Ausmaß der physikalischen und chemischen Wechselwirkungen des Giftes mit jenen Zellbestandteilen, die eine spezifische Bedeutung für das Zustandekommen der pharmakologischen Wirkung haben. Deshalb ist es notwendig, zuerst die gesetzmäßigen Beziehungen zu untersuchen, die zwischen einer gegebenen Dosis und der Konzentration des Pharmakons am Wirkungsort bestehen.

Bei Verabreichung einer bestimmten Dosis ist nun die Konzentration des Giftes am Wirkungsort keine zeitlich konstante Größe, sondern sie ändert sich in einem charakteristischen Kurvenverlauf. Dieser hängt einerseits von den konstanten physikalisch-chemischen Eigenschaften des Pharmakons ab, andererseits von individuell variablen Einflußgrößen des Organismus, die in verschiedenen Geweben naturgemäß verschieden sind und demgemäß auch zu verschiedenen Konzentrationsabläufen führen.

Diese zeitlichen Änderungen der Giftkonzentration in den Geweben bei der Resorption und Ausscheidung verlaufen in vielen Fällen langsam im Vergleich mit den rasch verlaufenden chemischen Reaktionen, die die Wirkung bedingen. In diesen Fällen deckt sich der zeitliche Verlauf der Wirkung praktisch mit dem Ablauf der Giftkonzentration am Wirkungsort. Dieser einfache Fall ist erfahrungsgemäß häufig. Aber auch in komplizierteren Fällen ist der zeitliche Ablauf der Wirkung stets abhängig vom Verlauf der Giftkonzentration am Wirkungsort. Deshalb ist die Klärung der Beziehungen zwischen der applizierten Dosis und dem Konzentrationsablauf im reagierenden Gewebe des Körpers von primärer Bedeutung. Erst zwischen diesem Konzentrationsablauf und der Wirkung sind unmittelbare gesetzmäßige Beziehungen zu erwarten.

Die letztgenannten Beziehungen zwischen Konzentration und Wirkung sind oft Gegenstand experimenteller und theoretischer Untersuchungen gewesen. Clark¹ hat ihre Ergebnisse in seiner „General Pharmacology“ zusammengefaßt und auf physikalisch-chemische Gesetzmäßigkeiten zurückzuführen versucht.

Das zwar etwas spröde, aber grundlegend wichtige Problem der Beziehungen zwischen Dosis und Konzentrationsabläufen im Körper ist weit weniger behandelt worden. Experimentelle Untersuchungen beschränken sich meist auf das Blut und den Harn. Den Verlauf der Giftkonzentration im Gewebe, also am eigentlichen Wirkungsort fortlaufend messend zu verfolgen, ist nur selten versucht worden, erst recht die im Zellinnern herrschende Konzentration von der in der Gewebsflüssigkeit vorhandenen getrennt zu bestimmen. Das geringe, hier vorliegende Material ist im neueren Schrifttum von Axmacher² zusammengefaßt worden, der sich selbst jedoch trotz ausführlicher Darstellung auf eine bloße Beschreibung

² Axmacher, F., „Allgemeine Pharmakologie“ (Berlin 1938).

der verschiedenen Vorgänge beschränkt. So sind wir kaum darüber informiert, welchen quantitativen Einfluß die Höhe der Dosis, die Applikationsform und Art, die Verteilungsmechanismen sowie die Entgiftungs- und Ausscheidungsvorgänge auf den Konzentrationsablauf eines Giftes in den verschiedenen Teilen des Körpers haben. Da eine Klärung dieser wichtigen Fragen im Experiment nun einstweilen unmöglich erscheint, andererseits aber hierin ein grundlegendes Problem der „allgemeinen Pharmakologie“ gesehen werden muß, ohne dessen Klarstellung das Studium der Dosis-Wirkungs-Beziehungen unbefriedigend bleiben muß, haben wir versucht, auf theoretischem Wege durch Betrachtung der zugrunde liegenden physikalischen Vorgänge ein Bild vom zeitlichen Verlauf der Giftkonzentrationen im Körper und den diese beherrschenden Gesetzmäßigkeiten zu erhalten.

W. Biehler³ und W. Gehlen⁴ haben früher schon einen ersten Versuch gemacht, die physikalischen Gesetzmäßigkeiten, die die Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung eines Giftes bestimmen, theoretisch und mathematisch zu behandeln. Wenn sie sich dabei auch auf sehr weitgehend vereinfachte Systeme beschränken und daher nur ein sehr grobes Bild von den Abläufen geben, so bedeutete die theoretisch-naturwissenschaftliche Betrachtung dieser Vorgänge doch einen außerordentlichen, wenn auch wenig beachteten Fortschritt. Ihre Grundanschauungen und Ergebnisse, die uns aus äußeren Gründen erst nach dem Abschluß unserer Arbeit bekannt werden konnten, decken sich völlig mit den unsern und stimmen auch mit den experimentellen Erfahrungen gut überein. Daraus geht wohl am besten hervor, daß den gewählten Ansätzen keine Willkürlichkeit anhaftet, sondern daß sich ihre Form zwangsläufig aus der Untersuchung der grundlegenden physikalischen Vorgänge ergibt.

Wir haben hier den Versuch gemacht, möglichst alle wichtigen Einzelvorgänge bei der Resorption, Verteilung, Entgiftung und Ausscheidung nach dem heutigen Stande unserer Kenntnis mathematisch scharf zu formulieren und aus den gefundenen Ansätzen den Gesamtablauf der Giftkonzentrationen im Körper zu errechnen. Durch die damit gewonnene Präzisierung der Vorstellungen wird es zugleich möglich, die Bedeutung der verschiedenen Einflußgrößen für die Konzentrationsabläufe quantitativ zu erkennen, wie z. B. der Füllung des Magen-Darm-Kanals, der Permeabilität der Grenzschichten, der Durchblutung, der Nierenfunktion, der Entgiftung usw. Klare Vorstellungen hierüber sind nicht nur für den theoretischen Pharmakologen eine unerläßliche Grundlage, sondern wohl auch für jeden therapeutisch tätigen Arzt, der sich nicht mit der groben Empirie begnügen will.

Da die Mathematik die einzige Sprache ist, die eine präzise Darstellung des Gegenstandes möglich macht, enthält unsere Darstellung vorwiegend Berechnungen. Der Mediziner sieht solche Texte gewöhnlich mit großem Unbehagen und geht ihnen aus dem Wege. Das ist, wie wir glauben, sehr zum Schaden für den wissenschaftlichen Fortschritt in der Medizin. Wir haben uns deshalb bemüht, jeden einzelnen Ansatz von Anfang an so anschaulich zu entwickeln und jede Berechnung schrittweise so klar durchzuführen, daß unsere Darstellung nicht nur verständlich ist, sondern auch zugleich für den mathematisch nicht Bewanderten eine Einführung in die mathematische Behandlung naturwissenschaftlicher Probleme an diesem Beispiel bringt, der er hoffentlich gern und auch in dieser Hinsicht mit Gewinn folgt, zumal seine Vorstellung von den physiologischen Vorgängen viel an

³ Biehler, W., Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie 107, 20 (1925).

⁴ Gehlen, W., dies. Ztschr. 171, 541 (1933).

Klarheit gewinnen wird. Der wissenschaftlich tätige Arzt weiß ohnehin, daß die mathematisch-naturwissenschaftliche Behandlung medizinischer Probleme nicht eine nur interessante Arbeitsmethode ist, sondern die Form der wissenschaftlichen Betrachtung, der auch die moderne Medizin zustrebt.

Seltsamerweise gibt es in der Medizin noch leidenschaftliche Vertreter des „Positivismus“, die „theoretisierende“ Arbeiten grundsätzlich ablehnen. Diesen ist wahrscheinlich der ungeheure Aufschwung entgangen, den die Physik und Chemie nach Überwindung des Positivismus genommen haben. Da der Streit um ihn in den Naturwissenschaften heute als erledigt gelten kann (P l a n c k) und hierüber ein umfangreiches Schrifttum vorliegt, glauben wir, nicht mehr dazu Stellung nehmen zu müssen. Wir sind aber der Ansicht, daß die Medizin durch ein allzu starres Beharren im Positivismus sich den Anschluß an den Fortschritt der exakten Naturwissenschaften versperrern würde*.

Die Aufteilung des Stoffes in diesen Darstellungen ergibt sich von selbst. Im I. Teil sind die Einzelvorgänge zu untersuchen, die bei der Resorption, Verteilung und Ausscheidung eines Pharmakons eine Rolle spielen. Im II. Teil wird das Gesamtbild aus den einzelnen Elementen für verschiedene Applikationsformen zusammengesetzt und an Beispielen eine zahlenmäßige Berechnung der Konzentrationsabläufe vorgenommen. Die gewonnenen mathematischen Formulierungen führen dann zu einer elektrischen Apparatur, welche die aus den Ansätzen sich ergebenden Konzentrationsabläufe „ausrechnet“ und oszillographisch angibt. Der andere Hauptteil beschäftigt sich dann mit den Beziehungen zwischen Dosis und Wirkung. Er bringt den Anschluß an die von Clark behandelten „statischen“ Beziehungen zwischen Konzentration und Wirkung und ergänzt sie durch eine nun mögliche „dynamische“ Betrachtung des Zusammenhangs zwischen dem zeitlichen Verlauf der Giftkonzentration im Körper und dem ihm folgenden Wirkungsablauf.

Die theoretische Behandlung läßt schon bei den Einzelvorgängen die Kompliziertheit biologischer Systeme erkennen. Wir warnen deshalb davor, in den Ergebnissen der vorliegenden theoretischen Untersuchungen mehr zu sehen als eine erste Näherung und den Versuch, bisherige vage Vorstellungen so weit zu präzisieren, daß durch Vergleich der berechneten Kurven mit experimentell bestimmbar Daten eine weitere Annäherung an die wirklichen Verhältnisse erfolgen kann und eine Kritik der hier verwendeten Ansätze. Das wird um so eher möglich sein, als die Anwendung radioaktiver Isotopen heute auch experimentelle Untersuchungen auf diesem Gebiet gestattet, die früher nicht durchführbar waren. Schon aus diesem Grunde erscheint es an der Zeit, die theoretischen Grundlagen der Giftverteilung im Körper zu klären, um zu fruchtbaren Problemstellungen für die experimentelle Arbeit zu kommen.

Darüber hinaus glauben wir, daß auch der Arzt in der therapeutischen Praxis klare Vorstellungen sowohl über die Verteilung eines Pharmakons im Körper und den zeitlichen Ablauf der Konzentrationen nach den verschiedenen Applikationsarten als auch über die Prinzipien der Dosis-Wirkungs-Beziehungen braucht, um wirklich optimale Wirkungen zu erzielen. Das gleiche gilt für das Bemühen der pharmazeutischen Industrie, neue Arzneimittel zu entwickeln, die in ihrer Zusammensetzung und Form dem heutigen Stand der naturwissenschaftlichen Erkenntnis entsprechen sollen.

So wollen diese Abhandlungen nicht nur der theoretischen und experimentellen pharmakologischen Forschung dienen, sondern auch der Praxis, im Grunde also dem kranken Menschen.

* Vgl. hierzu: L. Bertalanffy: „Theoretische Biologie“ (Berlin 1932).

I. Die Einzelvorgänge bei der Resorption und Ausscheidung.

1. Der Stoffaustausch zwischen dem Blut und dem Gewebe.

Der Eintritt eines Pharmakons in das Gewebe erfolgt im allgemeinen auf dem Blutwege. Die Menge des Pharmakons, die in der Volumeinheit des Gesamtblutes enthalten ist, wird gewöhnlich als seine Konzentration im Blut bezeichnet. Diese Bezeichnungsweise ist nicht korrekt und deshalb für die vorliegenden Untersuchungen ungeeignet. Im physikalisch-chemischen Sinne ist eine Konzentration die in einer homogenen Phase pro Volumeinheit echt gelöste Stoffmenge. Demgegenüber ist das Blut ein heterogenes System. Es besteht aus einer wäßrigen Phase, das ist der lösende Raum des Blutplasmas, und aus korpuskulären Elementen. Beide enthalten Lipoid- und Kolloide. Ein im Blut befindliches Gift ist deshalb auf diese verschiedenen giftbindenden Kapazitäten verteilt. Ein Teil liegt in echter wäßriger Lösung vor. Ihren Giftgehalt in der Volumeinheit nennen wir die „echte“ Konzentration und bezeichnen sie mit c . Ein anderer Teil ist in den Lipoiden des Blutes gelöst. Die Konzentration dieser lipoiden Lösung ist naturgemäß von der der wäßrigen Lösung verschieden, und zwar in dem Maße, in dem der Teilungskoeffizient vom Wert 1 abweicht. Schließlich sind weitere Anteile des Giftes im Blut adsorptiv und zellulär gebunden.

Zwischen der „echten“ Konzentration des Giftes in der wäßrigen Phase des Blutes und den anderweitig vorhandenen Anteilen besteht ein Gleichgewicht. Die Einstellung dieses Gleichgewichtes hat naturgemäß einen Zeitfaktor, der aber im allgemeinen klein ist gegenüber den sonstigen bei der Resorption und Ausscheidung auftretenden Zeitfaktoren. Deshalb kann er bei den hier durchgeführten Untersuchungen vernachlässigt werden.

Das Verhältnis, in dem sich eine Substanz auf die verschiedenen giftbindenden Phasen des Blutes verteilt, hängt sowohl von den konstanten physikalisch-chemischen Eigenschaften der betrachteten Substanz ab als auch von der variablen Zusammensetzung des Blutes.

Die Zellen der Gewebe werden nun nicht vom Blut unmittelbar umspült, sondern von der strömenden Gewebsflüssigkeit. Sie ist ein Ultrafiltrat des Blutes, unter physiologischen Bedingungen also eine kolloidfreie wäßrige Lösung. Sie steht lediglich mit der wäßrigen Phase des Blutes in unmittelbarem Zusammenhang. Der Stoffaustausch zwischen dem Blut und Gewebe muß daher stets über die wäßrige Phase des Blutes und der Gewebsflüssigkeit gehen und die Kapillarwand passieren. Substanzen, die in dieser wäßrigen Phase nicht löslich und nicht ultrafiltrabel sind, können deshalb nicht in das Gewebe gelangen. „Corpora non agunt, nisi soluta.“ Der Stoffaustausch erfolgt daher nach Maßgabe der im Blutplasma in echter (wäßriger) Lösung befindlichen Konzentration. Wir bezeichnen diese im physikalisch-chemischen Sinne „echte“ Konzentration mit dem Buchstaben c und einem Index, der den betrachteten Ort im Körper angibt. Nur sie ist die für den Stoffaustausch wirksame „effektive“ Konzentration. Im Gegensatz zu ihr nennen wir die in der Volumeinheit des Blutes insgesamt enthaltene Giftmenge seinen Gesamtgehalt und bezeichnen ihn mit dem Buchstaben g und einem Index, der den zugehörigen Ort im Körper angibt. Der Gesamtgehalt g ist also keine Konzentration im strengen Sinne.

Die nicht in freier wäßriger Lösung befindlichen übrigen Anteile der Substanz, die teils in den Lipoiden und Zellen des Blutes gelöst und teils adsorptiv gebunden sind, haben auf den Stoffaustausch nur dadurch Einfluß, daß sie das „Reservoir“ des Blutes vergrößern. Sie treten nur als Menge in Erscheinung. Wir berücksichtigen sie demgemäß bei unsern Untersuchungen durch einen entsprechenden Wert für das gesamte giftbindende Volumen des Blutes und bezeichnen es als sein „fiktives“ Volumen V_B . Es

kann nach Maßgabe der physikalischen Eigenschaften der betrachteten Substanz und des Blutes von seinem „wirklichen“ Volumen V_B erheblich verschieden sein. Meist ist es größer. Dies „fiktive“ Volumen ist dadurch definiert, daß sein Produkt mit der „echten“ Konzentration also $V_B c$ den gesamten Giftgehalt des Blutes $V_B g$ angibt*. Es ist also

$$V_B c = V_B' g. \quad (1)$$

Aus Gl. (1) läßt sich die praktisch gebräuchliche sog. Giftkonzentration im Gesamtblut, die wir korrekter als den gesamten Giftgehalt des Blutes bezeichnen, leicht berechnen, sie ist

$$g = \frac{V_B}{V_B'} c. \quad (2)$$

Diese Verhältnisse treffen allgemein im ganzen Organismus für den Stoffaustausch im Gewebe zu. Wir formulieren deshalb allgemein

$$g = \frac{V}{V'} c. \quad (3)$$

Hierbei bedeuten nach der gegebenen Definition:

$$g = \text{den Gesamtgehalt des Giftes} \quad \left\{ \left[\frac{\text{mol. Einh.}}{\text{Liter}} \right] \right. \quad (4)$$

$$c = \text{die „echte“ Konzentration} \quad \left. \right\} \quad (5)$$

$$V' = \text{das „wirkliche“ Volumen} \quad [\text{Liter}] \quad (6)$$

$$V = \text{das „fiktive“ giftbindende Volumen} \quad [\text{Liter}] \quad (7)$$

Ferner ist definitionsgemäß der Quotient

$$\frac{V}{V'} = \text{der „Giftbindungskoeffizient“ für die Verteilung einer Substanz zwischen der wäßrigen Phase und dem betr. Gewebe, z. B. dem Blut. Er gibt an, wievielfach größer der Giftgehalt im „wirklichen“ Volumen des betrachteten Raumes ist, als es der „echten“ Konzentration c entsprechen würde**}. \quad (8)$$

Das vergrößerte Aufnahmevermögen des Blutes bzw. Gewebes, das dadurch gegeben ist, daß außer der echt gelösten Menge der Substanz noch weitere Mengen von ihr im Blut lipoid gelöst, adsorptiv und zellulär gebunden sein können und ein Reservoir im Blut bilden, ohne als für den Stoffaustausch unmittelbar wirksame Konzentration in Erscheinung zu treten, ist für die Transportfunktion des Blutes sowohl wie für die Speicherfunktion des Gewebes von großer Bedeutung (Bennhold⁵). Zugleich wirkt die vergrößerte Kapazität als Puffer dämpfend auf eintretende Konzentrationsschwankungen. —

Die Blutmenge, die in der Zeiteinheit ein Gefäßgebiet durchströmt, nennen wir in Angleichung an die gebräuchliche Terminologie der Physik die (wirkliche) „Blutstromstärke“. Wir bezeichnen sie mit S .

Die mit dem Blut in der Zeiteinheit in ein Gefäßgebiet einströmende Giftmenge, die „Giftstromstärke“, ist das Produkt aus der „wirklichen“ Blutstromstärke S' und dem Giftgehalt g des Gesamtblutes, ist also $S' g$. Da

* Zahlenbeispiel: Das Blut habe das „wirkliche“ Volumen $V_B' = 5$ Liter, und der Gesamtgehalt des Giftes in ihm sei $g = 10$ mol. Einh. im Liter. Ist die „echte“ Konzentration des Giftes in der wäßrigen Phase des Blutes $c = 2$ mol. Einh. im Liter, so ergibt sich definitionsgemäß nach Gl. (1) für das „fiktive“ Volumen des Blutes ein Wert von $V_B = 25$ Liter. Das „fiktive“ Volumen ist also dasjenige, das sich ergeben würde, wenn der Gesamtgehalt g des Giftes nur in „echter“ Konzentration c vorläge.

** Hierbei ist zu beachten, daß das Lösungsvermögen der Gewebsflüssigkeit für eine bestimmte Substanz größer sein kann, als das von Wasser.

⁵ Bennhold, H., E. Kylin und St. Rusznyak. „Die Eiweißkörper des Blutplasmas“ (Dresden 1938).

Bennhold, H., Z. ges. Med. 49, 71 (1926). Dt. med. Wschr. 72, 401 (1947).

Heilmeyer, L., Bioch. Z. 212, 439 (1929).

aber für den Stoffaustausch nach den gegebenen Ausführungen die „echte“ Konzentration c maßgebend ist, muß im obenstehenden Ausdruck für die Giftstromstärke der Gesamtgiftgehalt g durch die „echte“ Konzentration c ausgedrückt werden. Die Beziehung zwischen g und c ist durch Gl. (3) gegeben. Danach ist

$$S' g = \frac{V_B}{V_B'} S' c. \quad (9)$$

Den Ausdruck $\frac{V_B}{V_B'} S'$ nennen wir die „fiktive“ Blutstromstärke und bezeichnen sie mit S . Sie ist dadurch definiert, daß ihr Produkt mit der „echten“ Konzentration c die gesamte „Giftstromstärke“ angibt. Es ist also nach Gl. (9)

$$S = \frac{V_B}{V_B'} S' \quad (10)$$

um so größer, je größer das „fiktive“ Volumen V_B des Blutes gegenüber dem „wirklichen“ Volumen V_B' ist.

Gl. (10) in (9) eingesetzt liefert

$$S' g = S c. \quad (11)$$

Hierbei bedeuten:

$S' =$ die „wirkliche“ Blutstromstärke $\left\{ \left[\frac{L}{h} \right]^* \right.$ (12)

$S =$ die „fiktive“ Blutstromstärke $\left. \right\} \left[\frac{L}{h} \right].$ (13)

Die Betrachtung des gesamten Stoffaustausches setzt voraus, daß über diese Definitionsgrößen Klarheit herrscht.

Der Stoffaustausch zwischen dem Blut und dem Gewebe erfolgt auf zwei Wegen:

- a) durch freie Diffusion der Teilchen,
- b) durch den Übertritt der „echt“ gelösten Substanz mit der strömenden Gewebsflüssigkeit ins Gewebe et v. v.

Beide Wege passieren die Kapillarwand. Schwer diffusible Substanzen gelangen praktisch ausschließlich auf dem letztgenannten Wege ins Gewebe. Bei leicht diffusiblen Stoffen, vor allem bei Gasen, spielt der Konzentrationsaustausch durch freie Diffusion die beherrschende Rolle. Da er hier gleichzeitig auch noch mit der strömenden Gewebsflüssigkeit erfolgt, geht er entsprechend schnell.

a) Der Stoffaustausch durch freie Diffusion.

Bei der freien Diffusion wird der Stoffaustausch der betrachteten Substanz zwischen dem Blut und dem Gewebe bestimmt: durch die Diffusionskonstante der Substanz, die Größe der Oberfläche, das Konzentrationsgefälle, das Verhältnis der gesamten giftbindenden Kapazität des Blutes zum Aufnahmevermögen des Gewebes und durch die Stromstärke des Blutes und der Gewebsflüssigkeit.

Das Konzentrationsgefälle bezieht sich auf die „echte“ Konzentration der frei diffusiblen Teilchen in der wäßrigen Phase des Blutes und des Gewebes. Bei der Diffusion des Giftes aus dem Blut in das Gewebe sinkt seine Konzentration fortlaufend über die ganze Länge der afferenten und efferenten Kapillare. Da sie aber mit den anderweitig gebundenen Giftanteilen des Blutes im Gleichgewicht steht, erfolgt laufend eine entsprechende „Nachdiffusion“ des Giftes aus den gebundenen Anteilen in die wäßrige Lösung. Die Abnahme der Giftkonzentration im Blut ist bei einem bestimmten Konzentrationsgefälle also um so geringer, je mehr Gift im Blut zusätzlich ge-

* Als Abkürzung für Liter wird im Interesse der Klarheit der große Buchstabe L verwendet, da der kleine Buchstabe l zu Verwechslungen mit der Ziffer 1 Anlaß geben kann.

bunden ist, je größer das Verhältnis $\frac{V_B}{V_B}$ zwischen dem „fiktiven“ und dem „wirklichen“ Volumen des Blutes ist. Beim Stoffaustausch durch freie Diffusion wird also die gesamte Kapazität des Blutes für die Transportfunktion voll ausgenutzt. Demgemäß muß seine quantitative Untersuchung folgende Größen für das Blut in Rechnung stellen:

1. die „echte“ Konzentration des Giftes im Blut,
2. das „fiktive“ Volumen des Blutes,
3. die „fiktive“ Blutstromstärke.

Während die „echte“ Konzentration c und das „fiktive“ Volumen V bei beiden Formen des Stoffaustausches zwischen Blut und Gewebe maßgebend sind, werden wir sehen, daß das für die „fiktive“ Stromstärke beim Stoffaustausch mit der Gewebsflüssigkeit nicht gilt. Die Begründung für das verschiedene Verhalten der beiden Stoffaustauschformen liegt darin, daß bei der freien Diffusion die gelösten Teilchen allein die Gefäßbahn verlassen, während beim Stoffaustausch mit der strömenden Gewebsflüssigkeit das Lösungsmittel mit in das Gewebe tritt. Bei diesem letztgenannten Vorgang ändert sich also weder die „echte“ Konzentration des Giftes im Blut noch die anderweitig gebundene Menge im Blut. Bei der freien Diffusion findet dagegen über den ganzen Verlauf der Kapillare eine Abnahme sowohl der „echten“ Konzentration als auch der anderweitig gebundenen Menge des Giftes im Blut statt. Deshalb ist für die Diffusion des Giftes aus dem Blut in das Gewebe nicht die „wirkliche“, sondern die „fiktive“ Giftstromstärke maßgebend. Da sie ein Vielfaches der „wirklichen“ Stromstärke betragen kann (Sauerstoff, Kohlendioxyd, Narkotika), ist die Transportfunktion des Blutes hier besonders wirksam, und der Stoffaustausch erfolgt entsprechend schnell, zumal der Austausch mit der strömenden Gewebsflüssigkeit noch hinzukommt. Das gilt jedoch nur für leicht diffusible Stoffe, vor allem für solche, die unter den Bedingungen des Organismus als Gas vorliegen. Demgegenüber verläuft der Stoffaustausch gelöster „fixer“ Stoffe, wie unten gezeigt wird, nach Maßgabe der „wirklichen“ Stromstärke, also viel langsamer.

Die mathematische Behandlung des Stoffaustausches durch freie Diffusion ist wenigstens an einfachen Systemen verschiedentlich durchgeführt worden. Sie ist nach den oben gemachten Ausführungen nur bei solchen Stoffen möglich, bei denen die freie Diffusion gegen den Übergang mit der strömenden Gewebsflüssigkeit weit überwiegt, so daß dieser letzte Vorgang vernachlässigt werden kann. Die meisten Gifte sind indessen schwer diffusible „fixe“ Substanzen. Deshalb beschränken wir uns hier auf den Übergang eines Giftes aus dem Blut in das Gewebe mit der strömenden Gewebsflüssigkeit. Dieser Vorgang, der bisher kaum untersucht wurde, ist für viele physiologischen, pathologischen und pharmakologischen Probleme von erheblicher Bedeutung (Röbke, Eppinger⁶). Die Behandlung des Stoffaustausches durch freie Diffusion erfolgte hier nur, um den grundsätzlich wichtigen Unterschied zwischen beiden Vorgängen herauszustellen. Die Dosis-Zeit-Beziehungen z. B. für eine bestimmte Wirkung müssen deshalb für beide Wege des Stoffaustausches völlig verschieden sein.

⁶ Eppinger, H., „Die seröse Entzündung“, Wien 1935.

b) Der Stoffaustausch mit der strömenden Gewebsflüssigkeit.

Ähnlich dem Blut, das als „strömendes Gewebe“ aufgefaßt werden kann, ist auch das Gewebe ein heterogenes System, das aus Zellen und einer flüssigen Phase, der wäßrigen Gewebsflüssigkeit, besteht. Der grundsätzliche Unterschied zum Blut besteht darin, daß die zellulären Elemente in mehr oder weniger festem Verband ortsgebunden sind.

Die (wirkliche) Blutstromstärke, die eine Kapillare durchströmt, sei S_1' . Von diesem Strom S_1' tritt der Bruchteil $\eta' S_1'$ aus dem arteriellen Schenkel der (nackten) Kapillare in die interzellulären Räume als strömende Gewebsflüssigkeit aus, während der Rest, also $S_1' - \eta' S_1'$, im Gefäß verbleibt (Bild 1). Die Größe von η' wird durch das Überwiegen des Blutdrucks über den kolloidosmotischen bzw. Quellungsdruck des Blutes an dieser Stelle bestimmt (Starling). Im Durchschnitt treten etwa 10% der Blutflüssigkeit auf diese Weise als Ultrafiltrat in die interzellulären Räume aus, ist $\eta' = 0,1$.

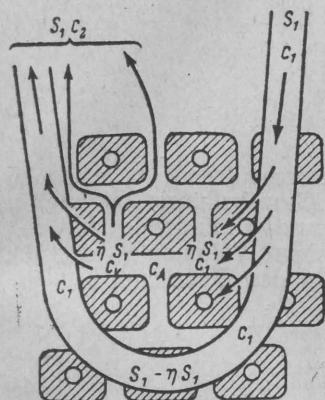


Bild 1. Übertritt eines Pharmakons aus dem Blut in das Gewebe

Der Rückstrom der Gewebsflüssigkeit in das Venensystem erfolgt auf zwei Wegen. Ein Teil wird vom venösen Schenkel der Kapillare auf Grund des hier umgekehrten Verhältnisses von hydrostatischem zu kolloidosmotischem Druck zurückresorbiert. Ein anderer Teil, der unter physiologischen Bedingungen etwa 10% der strömenden Gewebsflüssigkeit beträgt², fließt auf dem Lymphwege ab und nach Maßgabe des Druckgefälles über den ductus thoracicus schließlich in die große Hohlvene ein, kehrt also ebenfalls in das Venensystem zurück.

Sofern das Volumen des Gewebes während des betrachteten Vorganges konstant bleibt, ist die Summe der beiden Rückströme gleich dem Einstrom, also $\eta' S_1'$.

Hierfür gilt die Voraussetzung, daß der osmotische Druck der Gewebsflüssigkeit derselbe bleibt wie der des Blutes. Das ist unter physiologischen Bedingungen der Fall. Ist er dagegen erhöht, z. B. durch Anfall osmotisch wirksamer Stoffwechselprodukte im Gewebe⁷ oder durch Injektion einer hypertonen Lösung, so erfolgt nach Maßgabe des Druckgefälles ein vermehrter Flüssigkeitsausstrom (Wasser) aus den Kapillaren in die interstitiellen Gewebsräume hinein, während die Rückresorption in die venösen Schenkel der Kapillaren vermindert ist oder ganz aufhört. Insoweit kann der Abstrom der Gewebsflüssigkeit, wenn sie genügend hyperton gegen das Blut ist, nur auf dem Lymphwege erfolgen. Durch ähnliche Maßnahmen wäre es also möglich, die Resorption von Arzneimitteln vorwiegend auf dem Lymphwege vorstatten gehen zu lassen.

Enthält das Blut ein Gift, dessen Austausch mit dem Gewebe verfolgt werden soll, so ergeben sich für die Stromstärken des Blutes und der Gewebsflüssigkeit verschiedene Verhältnisse. Die Giftstromstärke im arteriellen Blut der betrachteten Kapillare ist nach Gl. (10) das Produkt aus der „wirklichen“ Blutstromstärke S_1' und der Gesamtkonzentration des Giftes g_1 , oder das Produkt aus der „fiktiven“ Blutstromstärke S_1 mit der Konzentration c_1 des echt gelösten Giftes. Da für den Stoffaustausch jedoch die Giftkonzentration in der wäßrigen Phase entscheidend ist, schreiben wir die in die Kapillare eintretende Giftstromstärke

$$S_1 c_1.$$

⁷ Druckrey, H., Verh. dt. Ges. f. Kreislaufforschung, XIV, 174 (1941).

Die aus den Kapillaren austretende Gewebsflüssigkeit hat eine Stromstärke, die den Bruchteil η' von der „wirklichen“ Blutstromstärke S_1 beträgt. Die Giftkonzentration ist dieselbe wie in der wäßrigen Phase des Blutes, da es sich um ein Ultrafiltrat handelt; sie ist also c_1 . Damit führt die Gewebsflüssigkeit je Zeiteinheit die Giftmenge

$$\eta' S_1' c_1$$

aus dem Blut in das Gewebe ein, und der im Gefäß weiterströmende Rest ist

$$(S_1 - \eta' S_1') c_1.$$

Wird die „wirkliche“ Blutstromstärke S_1' in diesem Ausdruck nach Gl. (9) durch die „fiktive“ Blutstromstärke S ersetzt, so ist

$$(S_1 - \eta' S_1') c_1 = \left(S_1 - \frac{V_B'}{V_B} \eta' S_1 \right) c_1. \quad (14)$$

Wird weiter

$$\frac{V_B'}{V_B} \eta' = \eta \quad (15)$$

gesetzt, so ist η der auf die gesamte „fiktive“ Giftstromstärke $S_1 c_1$ bezogene „fiktive“ Bruchteil, der die Giftstromstärke der Gewebsflüssigkeit angibt. η ist also um so kleiner als η' , je größer das gesamte giftbindende „fiktive“ Volumen V_B des Blutes gegenüber seinem „wirklichen“ Volumen V_B' ist. Mit diesem „fiktiven“ Wert η ist die Giftmenge, die in der Zeiteinheit mit der Gewebsflüssigkeit ins Gewebe einströmt,

$$\eta S_1 c_1.$$

Durch den Einstrom des Giftes $\eta S_1 c_1$ entsteht im interzellulären Raum des Gewebes eine Giftkonzentration, die in unmittelbarer Nähe der arteriellen Kapillare noch die Höhe c_1 hat, aber auf dem Wege zur venösen Kapillare hin nach Maßgabe der Giftaufnahme im Gewebe auf den Wert c_v sinkt. Damit beträgt der Rückstrom des Giftes aus dem Gewebe in das Venensystem $\eta S_1 c_v$.

Die Differenz zwischen Einstrom und Rückstrom verbleibt im Gewebe, je Zeiteinheit also die Giftmenge $\eta S_1 c_1 - \eta S_1 c_v$. Um diese Menge ist zugleich der venöse Ausstrom des Giftes aus dem betrachteten Kapillargebiet $S_1 c_2$ gegenüber dem arteriellen Einstrom $S_1 c_1$ vermindert (Bild 1), so daß die im Gewebe verbleibende Giftmenge auch durch die Differenz $S_1 c_1 - S_1 c_2$ dargestellt werden kann. Daraus ergibt sich

$$S_1 (c_1 - c_2) = \eta S_1 (c_1 - c_v). \quad (16)$$

Die praktisch interessierende Durchschnittskonzentration c_A des in der wäßrigen Gewebsflüssigkeit echt gelösten Giftes sei das arithmetische Mittel zwischen den beiden Konzentrationen c_1 und c_v . Wir nehmen also an, daß die Strömung der Gewebsflüssigkeit eine gerichtete und keine turbulente ist. Hiernach ist

$$c_A = \frac{1}{2} (c_1 + c_v). \quad (17)$$

Daraus errechnet sich

$$c_v = 2 c_A - c_1. \quad (18)$$

Gl. (18) in (16) eingesetzt, liefert dann

$$S_1 (c_1 - c_2) = 2 \eta S_1 (c_1 - c_A). \quad (19)$$

Jeder der auf beiden Seiten der Gl. (19) stehenden Ausdrücke gibt die in der Zeiteinheit vom Gewebe aufgenommene Giftmenge an. Kürzung durch S_1 ergibt

$$c_1 - c_2 = 2 \eta (c_1 - c_A). \quad (20)$$

Wir nennen diese Gleichung (20) die „Konzentrationsgleichung“ für das Gewebe.

Die vier Konzentrationen c_1 , c_2 , c_A und c_V stehen in einem festen Zusammenhang, der durch das Bild 2 veranschaulicht ist. Die Endpunkte der vier Konzentrationswerte liegen unter der gemachten Annahme auf einer Geraden, die bei der Resorption fällt (a) und bei der Ausscheidung steigt (b). Die Neigung dieser Geraden hängt von der Aufnahmefähigkeit des Gewebes für den Giftstoff ab.

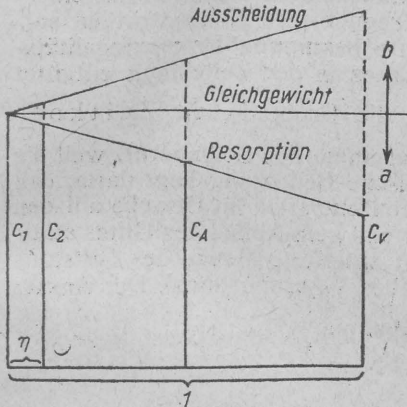


Bild 2. Zusammenhang der Konzentrationen eines Giftes im arteriellen (c_1), im venösen Blut (c_2) und in der Gewebsflüssigkeit (c_A)

Das Bild zeigt weiter, wie die Größe der arteriovenösen Differenz der Giftkonzentration und damit die Giftaufnahme des Gewebes von der Größe der Konstanten η und der Aufnahmefähigkeit des Gewebes für den Giftstoff abhängt. Die Giftkonzentration c_2 im Venenblut liegt bei den praktisch in Frage kommenden Werten für η während der Resorption bemerkenswert über der Konzentration c_V des Giftes im Gewebe auf der venösen Seite. Demnach wird bei leicht diffusiblen Giftstoffen (Gase) auch aus dem venösen Schenkel der Kapillare noch eine beträchtliche Diffusion des Giftes in das Gewebe hinein stattfinden können.

Diese Überlegungen setzen einen Giftstoff voraus, der auf die osmotischen und kolloidosmotischen Eigenschaften der Blutflüssigkeit und auf die Blutgefäße innerhalb des betrachteten Konzentrationsbereichs praktisch keinen Einfluß hat.

Die in der Zeiteinheit vom Gewebe aus dem Blute aufgenommene Giftmenge $2 \eta S_1 (c_1 - c_A)$ wird hier verbraucht durch

1. die Speicherung des Giftstoffs im gesamten extrazellulären Gewebsraum,
2. Entgiftungsvorgänge an diesen Stellen und
3. den Eintritt des Giftes in das Zellinnere.

Der erste Anteil setzt sich zusammen aus der wäßrigen und lipoiden Phase sowie den adsorbierenden Oberflächen des extrazellulären Gewebsraumes. Diese gesamte giftbindende Kapazität, die wesentlich größer sein kann als das „wirkliche“ Volumen V_A' des extrazellulären Gewebsraumes, wird wieder als ein „fiktives“ Volumen V_A zusammengefaßt. Es ist dadurch definiert, daß sein Produkt mit der Konzentration c_A (echte Lösung) die gesamte im extrazellulären Raum des betrachteten Gewebes enthaltene Giftmenge angibt. Sie ist also nach Gl. (1)

$$V_A c_A = V_A' g_A. \quad (21)$$

Ändert sich c_A während eines Zeitelementes dt um den Betrag dc_A , so wird die gespeicherte Giftmenge $V_A c_A$ um den Betrag $V_A dc_A$ verändert.

Der bei experimentellen Untersuchungen interessierende Gesamtgehalt g_A des Giftes ergibt sich dadurch, daß die im extrazellulären Gewebsraum vorhandenen Gesamt mengen des Giftes $V_A c_A$ auf das „wirkliche“ Volumen des Gewebes, z. B. auf das der Gewebsflüssigkeit V_A' bezogen wird. Gemäß Gl. (3) und (21) ist dann

$$g_A = \frac{V_A}{V_A'} c_A. \quad (22)$$

Hierbei gibt der Quotient $\frac{V_A}{V_A'}$ nach Gl. (8) den Giftbindungskoeffizienten an.

Für den zweiten Anteil, die Entgiftung, ist die einfachste, und wie im Abschnitt 7 gezeigt werden wird, auch meist zutreffende Annahme die, daß die Geschwindigkeit der Entgiftung proportional der Giftkonzentration im Gewebe c_A ist. Dies würde z. B. einer bimolekularen Reaktion mit einem körpereigenen Entgiftungsstoff konstanter (regulierter) Konzentration entsprechen. Der durch die Reaktionskonstante bestimmte Proportionalitätsfaktor, der angibt, welcher Bruchteil des Giftes in der Zeiteinheit entgiftet

wird, sei mit $\frac{1}{T_A}$ bezeichnet. Wir nennen die Größe T_A die Zeitkon-

stante der Entgiftung (im Gewebe mit Ausnahme des Zellinnern), weil sie die Dimension einer Zeit hat. Ihre physikalische Bedeutung liegt darin, daß sie die Zeit angibt, die verstreicht, bis eine Konzentration im Gewebe auf den $e = 2,718$ ten Teil absinkt, wenn keine Zufuhr und kein Abfluß des Giftes stattfinden würde (Bild 3). Die in der Zeiteinheit entgiftete Menge des Giftstoffs ist ferner dem „fiktiven“ Volumen des Gewebes V_A proportional. Der Ansatz

für die „proportionale Entgiftung“ lautet daher $\frac{V_A}{T_A} c_A$.

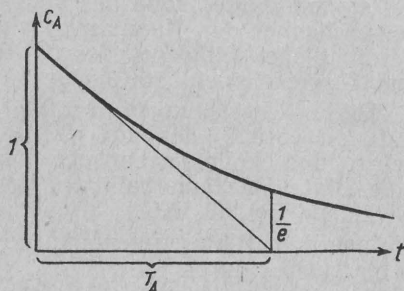


Bild 3

Die Bedeutung der Zeitkonstante der Entgiftung T_A

Damit ist der Einfachheit halber das durchschnittliche Entgiftungsvermögen des Körpers angenommen worden, ohne Rücksicht darauf, ob es gleichmäßig auf den ganzen Körper verteilt ist oder vielleicht nur auf ein Organ beschränkt. Im letzteren Falle wäre naturgemäß an Stelle von V_A das entsprechende Volumen einzusetzen, wie auch T_A und c_A hier andere Werte haben können. Die rechnerische Berücksichtigung eines solchen Falles wird in Abschnitt 14 bei der Behandlung des „speziellen Organs“ geschehen. Eine genaue Darstellung der wahren Verhältnisse ist mit dem elektrischen Modell möglich, das im Abschnitt 16 beschrieben wird.

Der dritte Anteil des vom Gewebe aus dem Blut aufgenommenen Giftes ist die Giftmenge, die in das Zellinnere eintritt. Den neueren Beobachtungen, vor allem aus Zeitrafferfilmaufnahmen (Huzella), entsprechend nehmen wir für die Berechnung des Stoffaustausches an, daß der Inhalt der

Zellen sich nicht in einem festen Gelzustand befindet, sondern zum Teil strömt, wenn von Spezialfällen abgesehen wird. Die Gelatinegallerte ist demnach kein zutreffendes Modell, vor allem nicht für tätige Zellen. Lediglich die Zellgrenzschicht befindet sich in relativer Ruhe, so daß sie die Eigenschaften einer beschränkt durchlässigen Membran hat. Der Stoffaustausch der Zellen erfolgt also durch Permeation und Diffusion der betrachteten Substanzen durch die Zellgrenzschichten. Für sie ist die Größe und Ladung der Teilchen entscheidend, soweit sie wasserlöslich sind, oder ihre Löslichkeit in den Lipoiden der Zellgrenzschichten. Die Verteilung des Giftes innerhalb der Zelle erfolgt dann durch den strömenden Zellinhalt oder durch Spreitung, auf jeden Fall also relativ schnell. Der Hauptwiderstand für den Stoffaustausch liegt danach in den membranartigen Grenzflächen der Zellen.

Im Zellinnern herrscht die durchschnittliche Giftkonzentration c_z . Die aus der Gewebsflüssigkeit in das Innere der Zellen oder bei umgekehrtem Konzentrationsgefälle austretende Giftmenge ist proportional dem Konzentrationsgefälle $c_A - c_z$ und der Gesamtoberfläche* der Zellen F , die für die Permeation zur Verfügung steht. Diese in die Zellen eintretende Giftstromstärke kann daher in der Form $pF(c_A - c_z)$ geschrieben werden, wobei die Konstante p von der Permeabilität der Zellgrenzschichten für den betreffenden Giftstoff abhängt. Die Größe p hat die Dimension (cm/h), also pF (cm³/h) bzw. (L/h).

Der oben gegebene Ansatz für die Permeation durch Zellgrenzschichten entspricht dem Fickschen Diffusionsgesetz, das E. und E. Macovsky⁸ in umfangreichen Untersuchungen für die Permeation von Giftstoffen durch das Kiemenepithel von *Atherina hepsetus* und an Paramaecien grundsätzlich gültig gefunden haben. Von diesen Autoren sind auch die Beziehungen dieser Ansätze zur „Vergiftungsgleichung“ von W. Ostwald⁹ ausführlich dargelegt worden, so daß sich ein Eingehen auf diese hier erübrigt.

Die Summe der drei besprochenen Anteile ist gleich der Differenz zwischen der dem Gewebsgebiet zufließenden Giftmenge und der abfließenden, also mit Gl. (20)

$$2\eta S_1(c_1 - c_A) = V_A \frac{dc_A}{dt} + \frac{V_A}{T_A} c_A + pF(c_A - c_z). \quad (23)$$

Diese Gleichung (23) bezeichnen wir als Verteilungsgleichung für das Gewebe.

Handelt es sich um einen Giftstoff, der die Zellgrenzschichten zu permeieren vermag, so wird der in das Zellinnere fließende Giftstrom $pF(c_A - c_z)$ aufgebraucht

1. zur Speicherung in den Zellen,
2. durch Entgiftungsvorgänge in den Zellen.

Den ersten Teil kann man in der Form

$$V_z \frac{dc_z}{dt}$$

schreiben, wobei wieder V_z ein „fiktives“ Volumen bedeutet, das infolge einer adsorptiven Bindung des Giftes an den inneren Strukturen und einer Anreicherung in den Lipoiden der Zellen größer sein kann als das „wirkliche“ Gesamtvolumen der Zellen V_z' .

* Die Größe F bezeichnet definitionsgemäß die gesamte Oberfläche der Zellen im betrachteten Gewebe und nicht die relative. F ist also um so größer, je größer das „wirkliche“ Volumen des Gewebes V_z' ist.

⁸ Macovsky, E. und E., Arch. exp. Path. u. Pharm. 185, 309 u. 566 (1937); 188, 405 (1938); 189, 45, 140 u. 281 (1938); 191, 628 (1939) und 192, 321 (1939).

⁹ Ostwald, W., Arch. ges. Physiologie 120, 22 (1907).

Dann ist $\frac{V_Z}{V_Z'}$ nach Gl. (8) gleichzeitig der „Giftbindungskoeffizient“ für die Verteilung der Substanz zwischen der wäßrigen Phase der Zellflüssigkeit und den Zellen. Wird die in den Zellen enthaltene Gesamtmenge des Giftes $V_Z c_Z$ auf das „wirkliche“ Volumen der Zellen bezogen, das mit V_Z' bezeichnet sein soll, so ist der Gesamtgehalt des Giftes in den Zellen gemäß Gl. (3)

$$g_Z = \frac{V_Z}{V_Z'} c_Z. \quad (24)$$

Für den zweiten Anteil machen wir den entsprechenden Ansatz wie oben, $\frac{V_Z}{T_Z} c_Z$, wobei T_Z die Zeitkonstante der Entgiftung in den Zellen ist. Damit lautet die Verteilungsgleichung für die Zellen

$$p F (c_A - c_Z) = V_Z \frac{d c_Z}{dt} + \frac{V_Z}{T_Z} c_Z. \quad (25)$$

Führt man die Gl. (25) in die Gl. (23) ein, so folgt

$$2\eta S_1 (c_1 - c_A) = V_A \frac{d c_A}{dt} + \frac{V_A}{T_A} c_A + V_Z \frac{d c_Z}{dt} + \frac{V_Z}{T_Z} c_Z. \quad (26)$$

Die Gl. (26) bringt zum Ausdruck, daß die Differenz zwischen dem Zustrom des Giftes zum Gewebe und dem Abstrom gleich der Summe der im interstitiellen Gewebe und in den Zellen gespeicherten und der durch Entgiftung vernichteten Giftmengen ist.

Die vorstehenden Ansätze bedeuten nur einen Versuch, die Grundvorgänge des Stoffaustausches im Gewebe klar und übersichtlich darzustellen. Sie enthalten demgemäß eine Reihe von Vereinfachungen und Vernachlässigungen und bedeuten nur eine erste Näherung an die wirklichen Verhältnisse. Es erschien uns aber unerlässlich, sich wenigstens von den Grundvorgängen ein einigermaßen klares Bild zu machen, mag dies, dem heutigen Stand der Forschung entsprechend, auch noch recht lückenhaft sein. Eine eingehendere Darstellung speziellerer Vorgänge würde den Rahmen unserer Arbeit überschreiten.

2. Die Resorption aus dem Magen-Darm-Kanal.

Die applizierte Dosis D eines Pharmakons sei nach Passieren des Magens, das nach Beobachtungen vor dem Röntgenschirm meist sehr schnell erfolgt, im Darminhalt vom („wirklichen“) Volumen V_D' eines Darmsegmentes enthalten. Die durchschnittliche Gesamtkonzentration des Giftes im Volumen V_D' , die osmotisch inaktiv sein soll, sei g_D .

Im Zeitpunkt $t = 0$ ist der Gesamtgehalt des Giftes im „wirklichen“ Volumen des Darminhaltes

$$g_D = \frac{D}{V_D'}. \quad (27)$$

Die Konzentration des Giftes im Darminhalt nach einer bestimmten Dosis D ist also um so niedriger, je größer V_D' ist, und die Resorption erfolgt entsprechend langsamer. Umgekehrt erfolgt sie um so schneller, je kleiner V_D' ist. Die gleichzeitig oder vorher aufgenommene Nahrungs- oder Wassermenge hat demnach einen erheblichen Einfluß auf die Resorption.

Die Menge des im Darminhalt vorhandenen Giftes ist durch das Produkt $g_D \cdot V_D'$ gegeben. Da nach den allgemeinen Ausführungen des ersten Abschnittes nur die in echter wäßriger Lösung befindliche Konzentration c_D für den Stoffaustausch maßgebend ist, wird die im Darminhalt vorhandene Gift-

menge nach Gl. (1) durch das Produkt $c_D V_D$ ausgedrückt, wobei V_D wieder das „fiktive“ Volumen des Darminhaltes bezeichnet, das durch eine adsorptive Bindung des Giftes an den Darminhalt und durch dessen besondere Lösungseigenschaften (z. B. Fettgehalt) erheblich größer sein kann als das „wirkliche“ Volumen V_D' . Es ist also

$$g_D V_D' = c_D V_D. \quad (28)$$

Im Zeitpunkt $t = 0$ ist analog Gl. (27)

$$c_D = \frac{D}{V_D}. \quad (29)$$

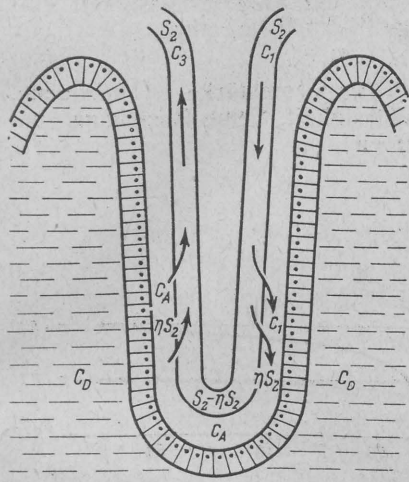


Bild 4. Schema für die Resorption aus dem Darm

Die für die Resorption maßgebende Konzentration c_D ist danach um so niedriger, je größer das „fiktive“ Volumen V_D des Darminhaltes gegenüber dem „wirklichen“ Volumen V_D' ist. Hieraus folgt der hemmende Einfluß, den adsorbierende Stoffe (z. B. Kohle) auf die Resorption oberflächenaktiver Stoffe bzw. im Darminhalt vorhandene Fette auf die Resorption lipoidlöslicher Stoffe aus dem Darm haben.

Der Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Gesamtkonzentration g_D im „wirklichen“ Volumen V_D' und der Konzentration c_D der echten Lösung ergibt sich nach dem oben Gesagten und gemäß Gl. (3) und (28) zu

$$g_D = c_D \frac{V_D}{V_D'}. \quad (30)$$

Dabei ist $\frac{V_D}{V_D'}$ wieder der „Giftbindungskoeffizient“ für die Verteilung des betrachteten Giftes zwischen der wäßrigen Phase und dem gesamten Darminhalt. Er ist in den meisten Fällen größer als 1.

In der die Darmkapillare umgebenden Gewebsflüssigkeit herrsche die durchschnittliche Konzentration c_A des echt gelösten Giftes (Bild 4). Soweit nicht besondere Verhältnisse vorliegen, ist die Menge des aus dem Darminhalt in die Gewebsflüssigkeit der Darmzotten einströmenden Giftes proportional dem Konzentrationsgefälle $c_D - c_A$, der Permeabilitätskonstanten p_D und der Größe der resorbierenden Oberfläche des Darmteiles F_D , ist also

$$p_D F_D (c_D - c_A).$$

Diese Menge wird durch die Darmkapillare mit der „fiktiven“ Blutstromstärke S_2 aufgenommen, so daß die Konzentration c_3 im venösen Schenkel über der im arteriellen Schenkel herrschenden c_1 liegt, solange eine Resorption stattfindet. Daraus ergibt sich die von der Darmkapillare aufgenommene Giftmenge zu

$$S_2 (c_3 - c_1).$$

Hierbei bedeutet S_2 wieder die „fiktive“ Blutstromstärke, die wegen des besonderen Giftbindungsvermögens des Blutes im allgemeinen größer ist als die „wirkliche“ Blutstromstärke S_2' . Der Zusammenhang zwischen S_2 und S_2' ergibt sich aus Gl. (10) zu

$$S_2 = \frac{V_B}{V_B'} S_2'. \quad (31)$$

Eine Zunahme der Blutstromstärke S_2 im venösen Schenkel der Kapillare durch eine Resorption von Wasser aus dem Darm ist hier nicht berücksichtigt worden, weil sie mengenmäßig nicht ins Gewicht fällt. Die Resorption auf dem Lymphwege spielt nach experimentellen Beobachtungen keine nennenswerte Rolle (Axmacher²). Im übrigen mündet der Lymphstrom über den ductus thoracicus schließlich ebenfalls in das Venensystem ein.

Nach dem oben Gesagten ist

$$p_D F_D (c_D - c_A) = S_2 (c_3 - c_1). \quad (32)$$

Die Giftstromstärke $S_2 c_3$ im venösen Schenkel der Kapillare setzt sich zusammen aus der Giftmenge $\eta S_2 c_A$, die mit der Gewebsflüssigkeit einströmt und der im Gefäß verbliebenen Menge $(S_2 - \eta S_2) c_1$, also

$$\eta S_2 c_A + (S_2 - \eta S_2) c_1 = S_2 c_3. \quad (33)$$

Hierbei ist η wieder der auf die „fiktive“ Blutstromstärke S_2 bezogene, „fiktive“ Bruchteil der strömenden Gewebsflüssigkeit. Seine Beziehung zum „wirklichen“ Bruchteil η' folgt aus Gl. (15) zu

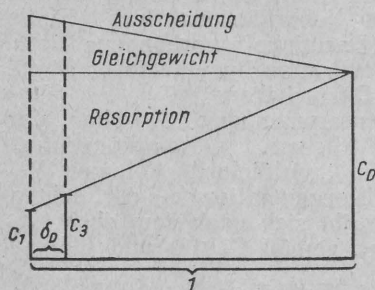


Bild 5. Zusammenhang der Konzentrationen eines Giftes in der Darmarterie c_1 , der Darmvene c_3 und im Darminhalt c_D

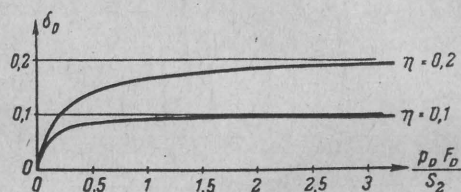


Bild 6. Abhängigkeit der Größe δ_D von der Größe der resorbierenden Fläche F_D , der Permeabilitätskonstanten p_D und der Blutstromstärke S_2 im resorbierenden Darmteil für verschiedene Werte von η

$$\eta = \frac{V_B'}{V_B} \eta'. \quad (15)$$

Berechnet man hieraus c_A und setzt in Gl. (32) ein, so folgt

$$c_3 - c_1 = \delta_D (c_D - c_1), \quad (34)$$

wobei zur Abkürzung

$$\delta_D = \frac{\frac{p_D F_D}{S_2}}{1 + \frac{p_D F_D}{\eta S_2}} \quad (35)$$

gesetzt ist. Gl. (34) entspricht der Gl. (20) für das Gewebe. Es ist die Konzentrationsgleichung für den Darm. Bild 5 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen den drei Konzentrationen c_D , c_3 und c_1 . An die Stelle von η im Bild 2 tritt hier die Größe δ_D . Diese hängt in der durch Bild 6 dargestellten Weise von der Zahl $\frac{p_D F_D}{S_2}$ ab. Bei kleinen Werten von $\frac{p_D F_D}{S_2}$ ist angenähert

$$\delta_D = \frac{p_D F_D}{S_2} \quad (36)$$

Bei großen Werten von $\frac{p_D F_D}{S_2}$ nähert sich δ_D dem Grenzwert η . δ_D liegt also immer zwischen 0 und η , d. h. zwischen 0 und etwa 10%. Die Größe F_D bezeichnet auch hier die gesamte Oberfläche, ist also um so größer, je größer und weiter der resorbierende Darmabschnitt ist. Da F_D jedoch hier nur als relative Größe in der Form $\frac{p_D F_D}{S_2}$ vorkommt, also bezogen auf die „fiktive“ Blutstromstärke S_2 im resorbierenden Darmteil, ist δ_D eine dimensionslose Größe.

Zur Konzentrationsgleichung tritt auch hier eine Verteilungsgleichung für den Darm. Sie drückt aus, daß die vom Blut resorbierte Giftmenge

$S_2(c_3 - c_1)$ gleich der Abnahme des Giftvorrates im Magen-Darm-Kanal $\frac{d}{dt}(V_D c_D)$ ist.

$$S_2(c_3 - c_1) = -\frac{d}{dt}(V_D c_D). \quad (37)$$

Wird ein Bruchteil des Giftvorrates im Darm laufend zerstört, wie z. B. beim Strophantin, bei der Ascorbinsäure und anderen Stoffen, so verringert sich dadurch der Vorrat je Zeiteinheit um $\frac{V_D}{T_D} c_D$, wobei T_D die Zeitkonstante der Entgiftung im Darm ist. Eine Giftbindung durch Adsorption z. B. an den Darminhalt bzw. an Kohle wurde bereits behandelt. Sie vergrößert lediglich das „fiktive“ giftbindende Gesamtvolumen V_D des Darminhalts und setzt daher die Konzentration c_D des frei gelösten Giftes zugunsten des gebundenen Anteils herab, wie oben ausgeführt wurde.

Die Ausscheidung eines Teiles des Darminhalts würde auf die Konzentration c_D keinen Einfluß haben, sondern nur die Menge des im Darm enthaltenen Giftes senken und die Größe der resorbierenden Oberfläche herabsetzen.

Die vervollständigte Verteilungsgleichung für den Darm lautet nach dem oben Gesagten

$$-\frac{d}{dt}(V_D c_D) - \frac{V_D}{T_D} c_D = S_2(c_3 - c_1) \quad (38)$$

Der Verlauf des Resorptionsvorgangs kann hieraus noch nicht berechnet werden, weil der Zusammenhang zwischen c_1 und c_3 sich erst ergibt, wenn der gesamte Blutkreislauf betrachtet wird (vgl. Abschnitt 9). Man kann jedoch auf folgende Weise einen sehr angenäherten Überblick über den Resorptionsvorgang erhalten. Durch Einsetzen von Gl. (34) in Gl. (38) ergibt sich

$$-\frac{d}{dt}(V_D c_D) - \frac{V_D}{T_D} c_D = \delta_D S_2(c_D - c_1) \quad (39)$$

Hier ist fast während der ganzen Dauer der Resorption c_D gegenüber c_1 so groß, daß c_1 gegen c_D vernachlässigt werden kann (vgl. hierzu Abschnitt 5 und 11). Nimmt man ferner an, daß V_D während der Dauer der Resorption angenähert konstant bleibt, so wird aus Gl. (39)

$$V_D \frac{dc_D}{dt} + \left(\frac{V_D}{T_D} + \delta_D S_2 \right) c_D = 0. \quad (40)$$

Da im Zeitpunkt $t = 0$ die Anfangskonzentration des Giftes im Darminhalt $\frac{D}{V_D}$ ist, wobei D die gegebene Dosis bezeichnet, lautet die Lösung der Gl. (40)

$$c_D = \frac{D}{V_D} e^{-\left(\frac{1}{T_D} + \frac{\delta_D S_2}{V_D}\right)t} \quad (41)$$

Würde im Darm keine Entgiftung stattfinden, dann wäre die Zeitkonstante T_d' , mit der c_D nach Gl. (41) abnimmt,

$$\frac{1}{T_d'} = \frac{\delta_D S_2}{V_D} \quad (42)$$

Durch eine Darmentgiftung würde diese Zeitkonstante vermindert auf den Wert

$$\frac{1}{T_d} = \frac{1}{T_D} + \frac{\delta_D S_2}{V_D} \quad (43)$$

Für die Stärke des in den Blutkreislauf eintretenden Giftstroms ergibt sich mit Gl. (41)

$$\delta_D S_2 c_D = \frac{D}{T_d'} e^{-\frac{t}{T_d}} \quad (44)$$

Sie nimmt exponentiell von dem Anfangswert $\frac{D}{T_d'}$ auf Null ab mit einer Schnelligkeit, die durch die Zeitkonstante T_d bestimmt ist. Die Durchlässigkeitsgröße δ_D hängt nach Gl. (35) von dem Verhältnis der Durchblutung zur resorbierenden Oberfläche, also von $\frac{S_2}{F_D}$ ab. Dies Verhältnis ist eine spezifische Größe der Darmwand und in erster Näherung unabhängig von der Füllung des Darmes. Der Anfangswert der Giftstromstärke

$$\frac{D}{T_d'} = \delta_D S_2 \frac{D}{V_D} \quad (45)$$

wird daher um so kleiner, je größer das Volumen V_D des Darminhalts ist, in dem sich der Giftstoff befindet, soweit nicht bei extremen Verhältnissen mit großen Werten von V_D infolge der größeren Länge des resorbierenden Darmabschnitts auch S_2 wächst. Den Einfluß des Füllungszustandes im Magen-Darm-Kanal auf die Resorption hat Tuovinen¹⁰ näher untersucht. Er fand ihn diesen Vorstellungen entsprechend groß.

Für den menschlichen Organismus würden etwa folgende Zahlen eine Vorstellung vom enteralen Resorptionsvorgang geben. Die Dosis D sei 100 mg in einem Füllungsvolumen des Darmes $V_D = V_D' = 0,2$ L enthalten. Der resorbierende Darmabschnitt sei etwa $\frac{1}{4}$ der ganzen Darmlänge und habe die „fiktive“ Blutstromstärke $S_2 = 10$ L/h und ein $\delta_D = 0,045$. Falls keine Entgiftung im Darminhalt stattfindet, ist $T_D = \infty$ und nach Gl. (42) und (43) die Zeitkonstante der Darmresorption $T_d' = T_d = \frac{0,2}{0,45} = 0,44$ h, also 26 Minuten. Der Anfangswert der Giftstromstärke bei $t = 0$ wird nach Gl. (45) $\frac{D}{T_d} = 225$ mg/h. Diese Zahlenwerte sind dem Bild 7 zugrunde gelegt worden.

Die hier für die Resorption aus dem Magen-Darm-Kanal gegebenen Ansätze gelten grundsätzlich auch für die rektale Applikation. Der Unterschied liegt in der Größe der Zahlenwerte. Da im allgemeinen eine Verdünnung des applizierten Giftes durch den Darminhalt hier nicht stattfindet, ist die Giftkonzentration c_D hier entsprechend höher, so daß die Resorption schneller verläuft als nach oraler Medikation¹¹. Daß die hier fehlende

¹⁰ Tuovinen, P. J., Skand. Arch. Physiol. 60, 1 (1930).

¹¹ z. B. Blume, W. und Nohara, F. S., Arch. exp. Path. u. Pharm. 173, 413 (1933).

Zwischenschaltung der Leber im Resorptionsweg andere Verhältnisse bedingt, deren mathematische Behandlung einfacher ist als die der Applikation per os, bedarf keiner Erwähnung.

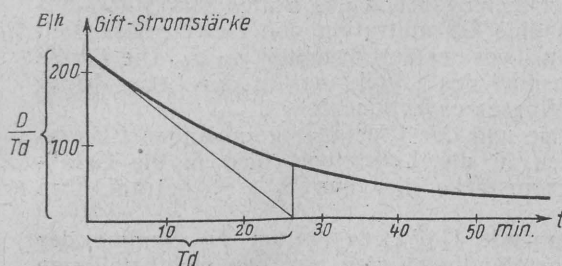


Bild 7. Abnahme der aus dem Darm resorbierten Giftstromstärke mit der Zeitkonstante T_d

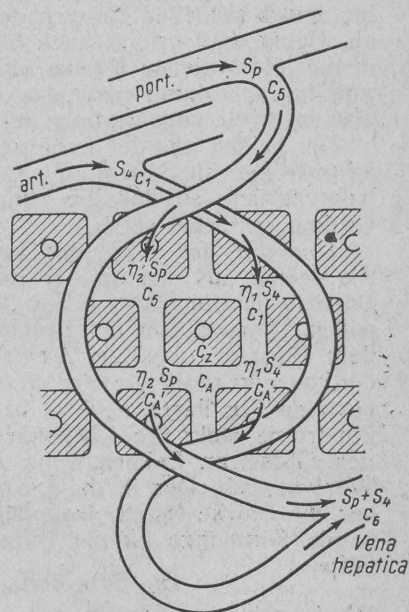


Bild 8. Schema für den Stoffaustausch in der Leber

3. Die Leber.

Der aus dem Darmgebiet kommende Blutstrom wird (mit Ausnahme des aus den venae haemorrhoid. infer. kommenden Blutes) in der Pfortader zusammengefaßt, um erst nach nochmaliger Aufspaltung in der Leber und nach Vereinigung mit dem aus den Kapillaren der Leberarterie kommenden Blutstrom in die Hohlvene einzumünden. Die Leber ist also mit ihrer Kapazität und ihrem Entgiftungsvermögen wie ein „Puffer“ dem aus dem Darm kommenden Blutstrom bzw. Giftstrom vorgeschaltet. Diese doppelte Durchblutung der Leber bedingt besondere Verhältnisse (Bild 8).

Bei den folgenden Ansätzen bedeuten die Konzentrationen c wieder die in der Volumeinheit echt gelöst enthaltenen Giftmengen. Demgemäß sind auch die Volumen V und Stromstärken S die „fiktiven“ Größen, die nach Maßgabe der besonderen giftbindenden Eigenschaften des Gesamtblutes und Gewebes von den „wirklichen“ Werten V' und S' gemäß den Gl. (1) und (10) verschieden sind. Das gleiche gilt für den Faktor η_L nach Gl. (15).

Aus der Arteria hepatica fließe in der Zeiteinheit der Blutstrom S_4 mit der Giftkonzentration c_1 in die Leber ein. In den Kapillaren bewirkt das Überwiegen des (hydrostatischen) Blutdrucks über den kolloidosmotischen bzw. Quellungsdruck, daß ein Bruchteil $\eta_{1L} S_4$ des Blutstroms als strömende Gewebsflüssigkeit in die interzellulären Räume austritt, in analoger Weise, wie dies im Abschnitt 1 für den allgemeinen Fall des Gewebes behandelt wurde.

In der Pfortader ist die Blutstromstärke S_6 durch die Summe der venösen Ausströme aus dem an der Giftresorption beteiligten Darmabschnitt S_2 und aus dem nichtbeteiligten Restdarm S_3 gegeben. Obwohl der Blutdruck in den Pfortaderkapillaren naturgemäß sehr niedrig ist, kann

er dennoch den kolloidosmotischen Druck sogar beträchtlich überwiegen, weil das Pfortaderblut nach Maßgabe der Wasserresorption im Darm relativ hydraemisch ist. Bekanntlich setzt schon eine geringgradige Hydrämie im biologisch-aktuellen Bereich den Quellungsdruck des Blutes sehr stark herab. Demgemäß erfolgt auch hier eine Ultrafiltration von Gewebsflüssigkeit in die interstitiellen Räume hinein. Dies sei der Bruchteil $\eta_{2L} S_p$. Die Größe von η_{2L} und damit auch das Ausmaß des Giftabfanges in der Leber hängt also insoweit vom Umfang der Wasserresorption ab.

Die beiden aus der Leberarterie und der Pfortader kommenden Flüssigkeitsströme $\eta_{1L} S_4 + \eta_{2L} S_p$ treten in die Lebervene, also in die Gefäßbahn zurück, so daß die Blutstromstärke hier nun $S_4 + S_p$ beträgt. Ihre Giftkonzentration sei c_6 .

Der mit der Pfortader kommende Giftstrom ist die Summe der Ausströme aus den an der Resorption beteiligten und den nichtbeteiligten Darmabschnitten $S_2 c_3 + S_3 c_1$, die hier kurz als $S_p c_5$ zusammengefaßt sein sollen. Hiervon tritt der Bruchteil $\eta_{2L} S_p c_5$ ins Gewebe aus. Er erzeugt mit dem Einstrom aus der Arterie $\eta_{1L} S_4 c_1$ in der Gewebsflüssigkeit eine Giftkonzentration, die nur in der unmittelbaren Nähe der arteriellen bzw. portalen Kapillaren noch c_1 bzw. c_5 beträgt. Nach Vermischung der beiden Einstrome sinkt die Giftkonzentration durch den fortlaufenden Verbrauch des Giftes im Lebergewebe zu den venösen Kapillaren hin bis auf den Wert c_{VL} ab. Der in die Lebervene zurückfließende Giftstrom hat daher die Stärke $(\eta_{1L} S_4 + \eta_{2L} S_p) c_{VL}$. Die im Gewebe je Zeiteinheit verbleibende Giftmenge ist die Differenz zwischen Einstrom und Ausstrom des Giftes

$$(\eta_{1L} S_4 c_1 + \eta_{2L} S_p c_5) - (\eta_{1L} S_4 + \eta_{2L} S_p) c_{VL}. \quad (46)$$

Wird auch hier, ähnlich wie im Abschnitt 1, eine gerichtete Strömung angenommen, so errechnet sich die praktisch interessierende durchschnittliche Konzentration c_{AL} des Giftes im extrazellulären Raum der Leber als das arithmetische Mittel zwischen c_1 und c_{VL} . Danach ist

$$(\eta_{1L} S_4 + \eta_{2L} S_p) c_{AL} = \eta_{1L} S_4 \frac{c_1 + c_{VL}}{2} + \eta_{2L} S_p \frac{c_5 + c_{VL}}{2}. \quad (47)$$

Daraus ergibt sich

$$c_{VL} = 2 c_{AL} - \frac{\eta_{1L} S_4}{\eta_{1L} S_4 + \eta_{2L} S_p} c_1 - \frac{\eta_{2L} S_p}{\eta_{1L} S_4 + \eta_{2L} S_p} c_5. \quad (48)$$

Wird Gl. (48) in (46) eingesetzt, so hat der Ausdruck (46) für die je Zeiteinheit im Gewebe verbleibende Giftmenge nun die Form

$$2 (\eta_{1L} S_4 c_1 + \eta_{2L} S_p c_5) - 2 (\eta_{1L} S_4 + \eta_{2L} S_p) c_{AL}. \quad (49)$$

Um diese Menge ist zugleich der venöse Ausstrom des Giftes aus der Leber $(S_4 + S_p) c_6$ gegenüber dem arteriellen und portalen Einstrom $S_4 c_1 + S_p c_5$ vermindert, so daß die im Gewebe verbliebene Giftmenge auch durch diese Differenz dargestellt werden kann, also

$$S_4 (c_1 - c_6) + S_p (c_5 - c_6). \quad (50)$$

Aus den Ausdrücken (49) und (50) ergibt sich die Konzentrationsgleichung der Leber

$$2 \eta_{1L} S_4 (c_1 - c_{AL}) + 2 \eta_{2L} S_p (c_5 - c_{AL}) = S_4 (c_1 - c_6) + S_p (c_5 - c_6). \quad (51)$$

Sie stellt entsprechend der doppelten Durchblutung der Leber also im Prinzip eine Verdopplung der Konzentrationsgleichung (19) des Gewebes dar.

Die Verteilung der vom Gewebe aus dem Blute aufgenommenen Giftmenge $S_4 (c_1 - c_6) + S_p (c_5 - c_6)$ auf die extrazellulären Räume und das Zellinnere sowie ihr Verbrauch durch Entgiftungsvorgänge ist durch die

Ausführungen im Abschnitt 1 gegeben. Danach lautet die Verteilungsgleichung für die Leber (vgl. Gl. [23])

$$S_4(c_1 - c_0) + S_P(c_5 - c_0) = V_{AL} \frac{dc_{AL}}{dt} + \frac{V_{AL}}{T_{AL}} c_{AL} + p_L F_L (c_{AL} - c_{ZL}), \quad (52)$$

wobei V_{AL} die gesamte giftbindende Kapazität (extrazellulär) der Leber als „fiktives“ Volumen bezeichnet und T_{AL} die Zeitkonstante der extrazellulären Entgiftung in der Leber. p_L ist die Permeabilitätskonstante der Leberzellen und F_L deren gesamte äußere Oberfläche.

Die Verteilungsgleichung für das Zellinnere hat nach dem im 1. Abschnitt Gesagten die Form

$$p_L F_L (c_{AL} - c_{ZL}) = V_{ZL} \frac{dc_{ZL}}{dt} + \frac{V_{ZL}}{T_{ZL}} c_{ZL}, \quad (53)$$

entspricht also der Gl. (25). Hier bedeutet V_{ZL} das fiktive Volumen der Leberzellen und T_{ZL} die hier geltende Zeitkonstante der Entgiftung. Danach lautet die gesamte Verteilungsgleichung für die Leber

$$S_4(c_1 - c_0) + S_P(c_5 - c_0) = V_{AL} \frac{dc_{AL}}{dt} + \frac{V_{AL}}{T_{AL}} c_{AL} + V_{ZL} \frac{dc_{ZL}}{dt} + \frac{V_{ZL}}{T_{ZL}} c_{ZL}, \quad (54)$$

wobei $S_P c_5$ wieder eine Abkürzung für $S_2 c_3 + S_3 c_4$ ist (vgl. Bild 16). Eine Ausscheidung durch die Galle wurde nicht berücksichtigt.

4. Die Resorption durch die Lunge.

Die Atemluft enthalte in konstanter Konzentration c_G eine gasförmige Substanz. Die auf die Zeiteinheit bezogene eingeatmete Luftmenge ist die Ventilationsgröße, die nach Abzug des toten Raumes als „nutzbare“ Ventilationsgröße I bezeichnet werde. Sie führt dem alveolaren Raum der Lunge die Giftstromstärke $I c_G$ zu. Die ausgeatmete Luft hat wegen der Resorption des Giftstoffes eine von c_G verschiedene Konzentration c_P . Der auf dem Atemweg wieder austretende Giftstrom ist daher angenähert $I c_P$, wenn der geringe Unterschied zwischen der eingeatmeten und ausgeatmeten Luftmenge vernachlässigt wird. Die Differenz

$$I c_G - I c_P$$

stellt den in der Lunge verbleibenden Giftstrom dar.

Ein Teil dieses Giftstroms vermehrt die Konzentration c_P im gesamten alveolaren Luftraum der Lunge mit dem „wirklichen“ Volumen V_P in der Zeiteinheit dt um den Betrag dc_P , so daß die Änderung der hier vorhandenen Giftmenge

$$V_P \frac{dc_P}{dt}$$

beträgt. Der andere Teil wird durch die Lunge resorbiert, wobei die Substanz in den Alveolen durch das dünne Epithel und die Kapillarwand unmittelbar ins Blut diffundiert. Bezeichnen wir die „wirkliche“ Blutstromstärke in der Lunge, die zugleich die gesamte Blutstromstärke des ganzen Körpers ist, mit S_6 , dann wird die resorbierte Giftmenge durch den Überschuß des Giftgehaltes in der Lungenvene $S_6' g_1$ über den in der Arterie $S_6' g_s$ angegeben. Es ist also die resorbierte Giftmenge

$$S_6' (g_1 - g_s).$$

Da für den Stoffaustausch im Körper nach den im Abschnitt 1 gegebenen Ausführungen nicht der Gesamtgehalt g der Substanz im Blut maßgebend ist, sondern die „echte“ Konzentration c , drücken wir die resorbierte Giftmenge

$S_6'(g_1 - g_8)$ nach Gl. (11) durch

$$S_6(c_1 - c_8)$$

aus. Dabei bezeichnet S_6 die „fiktive“ Blutstromstärke, deren Zusammenhang mit der „wirklichen“ Blutstromstärke durch die Gl. (10) gegeben ist.

Bei der Resorption durch die Lunge wird also die volle „Transportfunktion“ des Blutes unmittelbar ausgenutzt (z. B. Sauerstoff und Hämoglobin), die daher sehr schnell erfolgt. Demgegenüber wirkt bei der Resorption durch den Darm nur ein Bruchteil η einer weit kleineren Blutstromstärke mit (vgl. Abschnitt 2).

Die aus der Atemluft in der Zeiteinheit aufgenommene Giftmenge $I(c_G - c_P)$ ist gleich der Summe der im Luftraum der Lunge verbliebenen Giftmenge $V_P \frac{dc_P}{dt}$ und der vom Blut resorbierten Menge $S_6(c_1 - c_8)$.

Damit ist die Verteilungsgleichung für die Lunge

$$I(c_G - c_P) = S_6(c_1 - c_8) + V_P \frac{dc_P}{dt}. \quad (55)$$

Der Anreicherungs Vorgang im Luftraum der Lunge spielt im allgemeinen nur eine untergeordnete Rolle. Seine Zeitkonstante beträgt nach Gl. (55) $\frac{V_P}{I}$, beim Menschen z. B. mit einer durchschnittlichen Ventilationsgröße von $I = 500 \text{ L/h}$ und $V_P = 5 \text{ L}$ also $\frac{1}{100} \text{ h}$, das sind 36 s. In allen Fällen, in denen die betrachteten Vorgänge langsam dagegen verlaufen, und das ist praktisch meist der Fall, kann das letzte Glied in Gl. (55) weggelassen werden. Die Verteilungsgleichung vereinfacht sich damit zu

$$I(c_G - c_P) = S_6(c_1 - c_8). \quad (56)$$

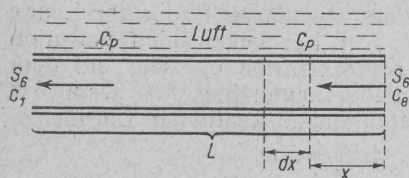


Bild 9. Schema für die Resorption eines Pharmakons in der Lunge

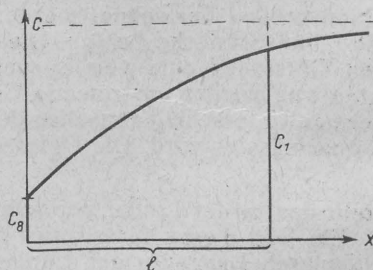


Bild 10. Sättigung des Blutes mit einem Gift in der Lunge

Der Übergang des Giftstoffes aus dem Luftraum der Lungenalveole in das Blut der (hier nicht nackten) Kapillare wird durch das Schema im Bild 9 dargestellt. Die Verhältnisse liegen hier komplizierter als in den bisher betrachteten Fällen, weil die alveoläre Giftkonzentration der Luft einer Giftkonzentration des Blutes in der Kapillare gegenübersteht, die wegen der längs der Blutbahn fortschreitenden Resorption von Punkt zu Punkt der Kapillare verschieden ist.

In einem Abschnitt der Kapillare von der Länge dx mit der resorbierenden Oberfläche $b dx$ tritt durch Diffusion ein Giftstrom ein, dessen Stärke $p b dx (q c_P - c)$

beträgt. Dabei ist p eine Permeabilitätskonstante und q der Löslichkeitskoeffizient oder Teilungskoeffizient für die Verteilung des Giftes zwischen

der wäßrigen Phase des Blutes (nicht Gesamtblut!) und der Luft bei der herrschenden Temperatur. c ist die „echte“ Giftkonzentration an der betrachteten Stelle der Kapillare im Abstand x vom Anfang ihres resorbierenden Teils. Der obenstehende Ansatz besagt, daß im Gleichgewicht zwischen Einatemungsluft und Blut sich in diesem eine Giftkonzentration

$$c = q c_p$$

einstellt, die proportional der Konzentration c_0 in der Alveolarluft ist.

Das gegenüber der wäßrigen Phase des Blutes größere Giftbindungsvermögen des Gesamtblutes, das durch den Teilungskoeffizienten q noch nicht berücksichtigt wurde, wird durch den „Giftbindungskoeffizienten“ $\frac{V_B}{V_B'}$ berücksichtigt werden. Er ist nach Gl. (8) und (10) in den „fiktiven“ Werten des Blutvolumens V_B und der Blutstromstärke S_6 bereits enthalten, wie oben ausgeführt wurde.

Die Giftkonzentration c im Blute nimmt längs der Strecke dx um einen Betrag dc zu, die Giftstromstärke $S_6 c$ an dieser Stelle der Kapillare also um $S_6 dc$. Durch Gleichsetzen beider die Giftaufnahme bezeichnenden Größen ergibt sich

$$p b dx (q c_p - c) = S_6 dc$$

oder

$$\frac{dc}{q c_p - c} = \frac{p b}{S_6} dx. \quad (57)$$

Hieraus folgt durch Integration

$$\int_{c_s}^c \frac{dc}{q c_p - c} = \int_0^x \frac{p b}{S_6} dx$$

oder unter der Voraussetzung, daß $p b$ längs der Kapillare konstant ist,

$$c = q c_p + (c_s - q c_p) e^{-\frac{p b x}{S_6}}, \quad (58)$$

wobei c_s die Giftkonzentration im einströmenden und c_1 im ausströmenden Blut der Lungenkapillare bezeichnen.

Bild 10 zeigt, wie danach die Konzentration in der Kapillare vom Anfangswert c_s auf den Endwert c_1 zunimmt. Dieser Wert ergibt sich aus Gl. (58), wenn $x = L$ gesetzt wird und $F = b L$ die gesamte resorbierende Fläche der Lungenkapillare bezeichnen

$$c_1 = q_p c_p + (c_s - q_p c_p) e^{-\frac{p F}{S_6}}. \quad (59)$$

Gl. (59) kann man in folgender Form schreiben

$$c_1 - c_s = \delta_p' (q_p c_p - c_s). \quad (60)$$

Hier bedeutet

$$\delta_p' = 1 - e^{-\frac{p F}{S_6}} \quad (61)$$

ein Maß für die Durchlässigkeit der resorbierenden Oberfläche für das betrachtete Gift im betrachteten Zeitabschnitt. Die Gl. (60) gilt in dieser Form auch für die ganze Lunge, wenn F die gesamte resorbierende Oberfläche und S_6 die gesamte Blutstromstärke des beatmeten Teils der Lunge bedeuten.

Der Zusammenhang zwischen δ_p' und $\frac{p F}{S_6}$ ist durch Bild 11 gezeigt. Er ist ähnlich wie in Bild 6 für δ_D , jedoch kann δ_p' zwischen 0 und 1 liegen.

Aus Gl. (56) und (60) kann man die Konzentrationsgleichung für die Lunge ableiten, die die drei Konzentrationen c_G , c_s und c_1 unterein-

Eine Resorption unter Zwischenschaltung der strömenden Gewebsflüssigkeit, wie sie z. B. im Darm vorliegt, würde wesentlich langsamer verlaufen, weil die Stromstärke der Gewebsflüssigkeit schon etwa um eine Größenordnung kleiner ist als die „wirkliche“ Blutstromstärke und gegenüber der „fiktiven“ Blutstromstärke noch mehr zurückbleibt. Die „Transportfunktion“ der Gewebsflüssigkeit ist außerordentlich viel geringer als die des Blutes; ihr „fiktives“ Volumen ist meist dem „wirklichen“ Volumen praktisch gleich. Damit sind die wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Resorptionsarten gekennzeichnet.

5. Resorption nach subkutaner Injektion.

Die Vorgänge, die die Resorption nach subkutaner oder intramuskulärer Injektion bestimmen, sind naturgemäß weniger schwer zu übersehen als die bei der Resorption eines Giftes aus dem Magen-Darm-Kanal.

Die Resorption eines Giftes aus dem Gewebe kann sowohl auf dem Lymphwege erfolgen als auch durch die kapilläre Rückresorption mit der Gewebsflüssigkeit (vgl. Abschnitt 1). Wie sie sich auf beide Wege verteilt, hängt außer von der Art des Giftes und der Lösung, dem Injektionsdruck usw. auch von den Eigenschaften des Gewebes ab. Nach Beobachtungen an Kontrast gebenden Substanzen werden subkutan injizierte Lösungen nahezu ausschließlich auf dem Blutwege resorbiert^{11a}. Unter physiologischen Verhältnissen gehen maximal 10% der strömenden Gewebsflüssigkeit in die Lymphbahnen*, bei erhöhtem Druck im Gewebe entsprechend mehr. Eine gesonderte Behandlung des Gifttransports in den Lymphbahnen ist jedoch nicht erforderlich, weil diese doch schließlich auch in den venösen Blutstrom einmünden.

Die Geschwindigkeit der Resorption hängt sowohl von den Eigenschaften der injizierten Lösung ab wie von den Verhältnissen im Gewebe. Z. B. verhalten sich ölige und wäßrige Lösungen verschieden. Eigene Versuche* mit der Injektion von öligen Lösungen haben gezeigt, daß der zeitliche Wirkungsablauf nach einer bestimmten Giftdosis unabhängig davon ist, ob das ölige Lösungsmittel an sich resorbierbar ist (z. B. Olivenöl) oder nicht (flüssiges Paraffin). Beide Lösungsmittel werden nämlich in den üblicherweise in Betracht kommenden Zeitabschnitten von Stunden bis sogar Tagen praktisch nicht resorbiert. Das Gift muß zur Resorption also zunächst aus dem Öl herausdiffundieren. Dieser Vorgang verläuft naturgemäß sehr langsam, während das bereits herausdiffundierte Gift mit der Gewebsflüssigkeit sehr schnell resorbiert wird. Daher bestimmt die Diffusion aus den öligen Lösungsmitteln hier die Geschwindigkeit der Resorption überhaupt, die demgemäß sehr langsam verläuft. Sie hängt ab von der Konzentration des Giftes in der Lösung, der Größe der Phasengrenzfläche zwischen der öligen Lösung und der Gewebsflüssigkeit sowie von der Größe des hierfür geltenden Verteilungsquotienten. Deshalb ist bei einer Emulsion eine weit schnellere Resorption möglich. Hier kann überdies eine direkte Resorption der feinen Tröpfchen auf dem Lymphwege stattfinden.

Die größte praktische Bedeutung hat die subkutane Injektion wäßriger Lösungen, die hier allein betrachtet werden soll. Sie werden aus dem subkutanen Gewebe mit der strömenden Gewebsflüssigkeit als Ganzes resorbiert, also ohne daß das Gift vorher aus der Lösung herausdiffundieren muß^{11a}. Die Resorption erfolgt demnach schnell, und zwar um so schneller, je stärker der Strom der Gewebsflüssigkeit, z. B. also auch der Druck ist, unter dem die Injektionsflüssigkeit steht. Die Konzentration des Giftes in

^{11a} R. Wepf, Schweiz. Med. Wschr.

* Nicht veröffentlicht.

der injizierten Lösung hat hier keinen nennenswerten Einfluß, soweit die Isotonie gewahrt ist, im Gegensatz zu den Verhältnissen bei öligen Lösungen. Das entspricht der Erfahrung. Dagegen ist der osmotische Druck der injizierten Lösung von entscheidender Bedeutung für die Resorption. Hypotone Lösungen werden nach Maßgabe des osmotischen Druckgefälles schnell vom strömenden Kapillarblut aufgesogen. Demgegenüber nehmen hypertone Lösungen sogar eine entsprechende Menge Wasser aus dem Gewebe und dem Blut auf, so daß die Konzentration des Giftes sinkt. Die Resorption eines Giftes aus hypertoner Lösung erfolgt daher zunächst vornehmlich durch Diffusion und durch Abtransport auf dem Lymphwege, also relativ langsam.

Die folgenden Berechnungen beziehen sich auf eine isotone wäßrige Injektionslösung. Im einzelnen ergibt sich folgendes Bild:

Die Dosis sei bei der Injektion in einem Flüssigkeitsvolumen V_s mit der Konzentration c_s enthalten. Diese Flüssigkeitsmenge V_s breitet sich unter dem Druck des infiltrierten Gewebes relativ rasch in den interzellulären Räumen und den Lymphspalten aus, bis das infiltrierte Gewebe nach Druckausgleich ein Volumen V_i erreicht hat, dessen Größe nun für den weiteren Verlauf der Resorption als konstant angesehen wird. Die Größe dieses Injektionsgebietes V_i ist dem Volumen der injizierten Lösung nicht einfach proportional, weil die elastische Dehnbarkeit des Gewebes keine ideale ist.

Die „wirkliche“ Stärke des Blutstroms im injizierten Gewebsvolumen V_i sei S'_7 . In seinen interzellulären Räumen, in denen sich die injizierte Lösung V_s befindet, hat die Strömung der Gewebsflüssigkeit die Stärke $\eta' S'_7$, wobei η' wieder den Bruchteil des Blutstroms bezeichnet, der als strömende Gewebsflüssigkeit in das Gewebe austritt. Die in den extrazellulären Räumen, in denen sich die injizierte Lösung V_s befindet, herrschende Giftkonzentration sei c_a . Im Zeitpunkt der Injektion, also bei $t = 0$, ist praktisch $c_a = c_s$.

Der arterielle Einstrom des Giftes in das Injektionsgebiet V_i sei $S'_7 g_1$, wobei S'_7 die „wirkliche“ Blutstromstärke und g_1 den Gehalt des Giftes im Gesamtblut angibt. Da nach den im Abschnitt 1 durchgeführten Untersuchungen aber nicht der Giftgehalt im Gesamtblut g für den Stoffaustausch maßgebend ist, sondern die „echte“ Konzentration c , muß der Einstrom des Giftes durch diese ausgedrückt werden. Er beträgt damit nach Gl. (11)

$$S_7 c_1,$$

wobei S_7 die „fiktive“ Blutstromstärke angibt. Ihre Beziehung zur „wirklichen“ Blutstromstärke S'_7 ist durch die Gl. (10) gegeben.

Die aus der Kapillare in das Injektionsgebiet V_i eintretende Gewebsflüssigkeit hat eine Stromstärke, die den Bruchteil η' von der „wirklichen“ Blutstromstärke S'_7 beträgt. Die Giftkonzentration in ihr ist dieselbe wie in der wäßrigen Phase des Blutes, da es sich um ein Ultrafiltrat handelt, ist also gleich der „echten“ Konzentration c_1 . Damit führt die Gewebsflüssigkeit je Zeiteinheit die Giftmenge

$$\eta' S'_7 c_1$$

aus dem Blut in das Gewebe ein, während der Rest

$$(S_7 - \eta' S'_7) c_1$$

im Gefäß weiterströmt. Drücken wir in diesem Ausdruck auch $\eta' S'_7$ durch die „fiktive“ Stromstärke S_7 aus, so gewinnt er nach Gl. (14) und (15) die Form

$$(S_7 - \eta S_7) c_1,$$

wobei η den „fiktiven“ Bruchteil bezeichnet, der die Stromstärke der Gewebsflüssigkeit auf die „fiktive“ Blutstromstärke S_7 bezieht.

Der Giftstrom, der bei der Rückresorption der Gewebsflüssigkeit aus den extrazellulären Räumen in die venösen Schenkel der Kapillaren aufgenommen wird, ist $\eta S_7 c_a$. Er vereinigt sich mit dem in den Kapillaren verbliebenen Giftstrom $(S_7 - \eta S_7) c_1$ zum Gesamtausstrom des Giftes $S_7 c_9$. Damit lautet die Konzentrationsgleichung für die Resorption nach subkutaner Injektion

$$\eta S_7 c_a + (S_7 - \eta S_7) c_1 = S_7 c_9$$

oder

$$\eta (c_a - c_1) = c_9 - c_1. \quad (64)$$

Hierbei ist c_9 die Giftkonzentration in der abführenden Vene. Die Verhältnisse liegen also im Prinzip ähnlich wie im Falle des Übertritts eines Pharmakons aus dem Blut in das Gewebe, der in Abschnitt 1 behandelt wurde. Das Konzentrationsgefälle ist hier lediglich umgekehrt. Demgemäß treffen die Bilder 1 und 2 auch hier zu.

Im Falle der Resorption nach Injektion des Giftes ist jedoch eine wesentliche Vereinfachung möglich, soweit es sich um eine einmalige „zeitlose“ Injektion und nicht um eine Dauerinfusion handelt. Während des Vorgangs der Resorption, der hier allein interessiert, liegt nämlich die Giftkonzentration c_a im Injektionsgebiet stets um mehrere Größenordnungen über der des arteriellen Zustroms c_1 , so daß diese gegen c_a völlig vernachlässigt werden kann. Damit vereinfacht sich die Konzentrationsgleichung (64) zu

$$\eta c_a = c_9 - c_1. \quad (65)$$

Die Giftverteilung ergibt sich aus folgenden Überlegungen. In der Zeiteinheit dt wird die Giftmenge $\eta S_7 c_a dt$ aus dem Gewebe ausgeschwemmt, während eine Menge $\eta S_7 c_1 dt$ einströmt und damit eine Verdünnung bewirkt, so daß die Giftkonzentration c_a um $d c_a$ abnimmt. Diese sinkt damit von ihrem Anfangswert c_s bei $t = 0$ bis zum Zeitpunkt t auf den Wert c_a ab. Es gilt

$$-V_s \frac{d c_a}{dt} = \eta S_7 c_a - \eta S_7 c_1. \quad (66)$$

Bei Vernachlässigung des Gifteinstroms $\eta S_7 c_1$ lautet die obenstehende Gleichung vereinfacht

$$-V_s \frac{d c_a}{dt} = \eta S_7 c_a. \quad (67)$$

Das ist die Verteilungsgleichung für die Resorption nach subkutaner Injektion. Sie entspricht grundsätzlich der Gl. (23).

Aus Gl. (67) folgt

$$c_a = c_s e^{-\frac{\eta S_7}{V_s} t} = c_s e^{-\frac{t}{T_s}}. \quad (68)$$

Die Konzentration c_a in der Flüssigkeitsmenge V_s nimmt also mit der Zeit nach einer e-Funktion ab. Die Zeitkonstante der Abnahme ist

$$T_s = \frac{V_s}{\eta S_7}. \quad (69)$$

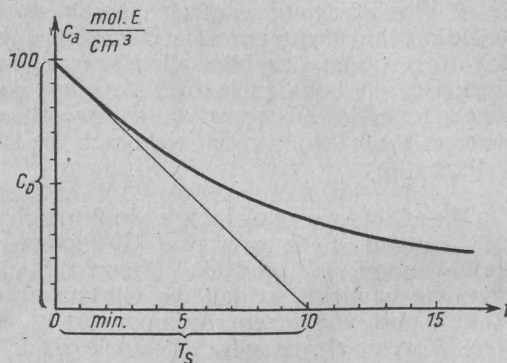
Zahlenmäßig ergeben sich etwa folgende Verhältnisse für den Menschen, wenn $\frac{V}{V_k} = 1$ angenommen wird. Im ganzen Körper vom Volumen $V_k = 60$ L ist die Blutstromstärke etwa $S = 270$ L/h. Hiervon entfällt auf die stark durchbluteten inneren Organe mit dem Volumen von etwa 10 L eine Blutstromstärke von etwa 120 L/h, so daß für den übrigen Körper vom Volumen $V = 50$ L eine durchschnittliche Blutstromstärke von $S_a = 150$ L/h angenommen werden kann. Bezeichnet man diese Blutstromstärke S_a pro Volum-

einheit Gewebe V_a als „Stromdichte“ $s = \frac{S_a}{V_a}$, so beträgt diese Größe im

Durchschnitt des Körpers unter den oben gegebenen Zahlenbedingungen $s = 3 \text{ L/h}$, d. h. ein Gewebe wird vom gleichen Volumen Blut in $\frac{1}{3}$ Stunden durchströmt, also in 20 Minuten. Wird für das Injektionsgebiet, auf das sich eine Injektion von $V_s = 1 \text{ cm}^3$ verteilt, ein Gewebsvolumen von $V_i = 10 \text{ cm}^3$ angenommen, so wird bei der oben berechneten Strömungsdichte $s = 3 \text{ L/h}$ der Blutstrom im Injektionsgebiet die Stärke $S_i = s V_i = 30 \text{ cm}^3/\text{h}$ haben. Damit ergibt sich bei einem η von 0,2 nach Gl. (69) für die Zeitkonstante der Resorption nach subkutaner Injektion ein Wert von $T_s = \frac{1}{6} \text{ h} = 10 \text{ Minuten}$. Dieser Wert entspricht nicht nur größenordnungsmäßig, sondern sehr angenähert der Erfahrung, obwohl die hier gegebenen Ansätze Vereinfachungen enthalten. Sie stellen also die tatsächlichen Verhältnisse recht angenähert dar. Der Verlauf der Resorption nach Gl. (69) ist für das hier gegebene Zahlenbeispiel im Bild 13 dargestellt worden.

Bild 13

Resorption eines Pharmakons nach subkutaner Injektion mit der Zeitkonstante $T_s = 10 \text{ Min.}$



Die Gl. (69) läßt erkennen, wie sehr die Zeitkonstante T_s vom Verhältnis $\frac{V_s}{S_i}$, also von $\frac{V_s}{V_i}$ abhängt. Durch Einpressen der Injektion in ein größeres Gewebsgebiet läßt sich also eine schnellere Resorption erzwingen.

Für die Resorption nach intramuskulärer Injektion gelten dieselben Ansätze wie für die subkutane Injektion. Sie erfolgt auf Grund der relativ starken Durchblutung der Muskulatur naturgemäß schneller als nach subkutaner Injektion. Die intravenöse Injektion wird im Abschnitt 12 des II. Teils behandelt werden, da für sie keine besonderen Einzelansätze erforderlich sind.

6. Ausscheidung eines Pharmakons im Harn.

Der Blutstrom, der in ein Glomerulusgebiet eintritt, habe die „wirkliche“ Stromstärke S_s' . Der Giftgehalt im Gesamtblut der Arterie sei g_1 , so daß die eintretende Giftstromstärke $S_s' g_1$ beträgt. Die „echte“ Konzentration der betrachteten Substanz, die sich in der wäßrigen Phase des Blutes echt gelöst befindet, sei c_1 . Da der Stoffaustausch nach Maßgabe der „echten“ Konzentration erfolgt, drücken wir die Giftstromstärke $S_s' g_1$ nach Gl. (11) durch $S_s c_1$

aus, wobei S_s die „fiktive“ Blutstromstärke bezeichnet, die die gesamte giftbindende Kapazität des Blutes nach Gl. (9) und (10) berücksichtigt.

Im Glomerulus findet eine Ultrafiltration des Blutes aus den „nackten“ Kapillarschlingen statt, wobei der Bruchteil η_1' der „wirklichen“ Blut-

stromstärke S_s' in die Bowmansche Kapsel übertritt. Die Konzentration des Pharmakons im Glomerulusfiltrat ist dieselbe wie die „echte“ Konzentration im Blut, ist also c_1 . Damit ist die im Glomerulusfiltrat in der Zeiteinheit ausgeschiedene Menge des betrachteten Pharmakons

$$\eta_1' S_s' c_1.$$

Der Rest strömt im vas efferens weiter. Er beträgt

$$(S_s - \eta_1' S_s') c_1.$$

Bei Einstrom des Blutes in die Niere bzw. ein Glomerulusgebiet ist also der Giftgehalt im Gesamtblut g oder die „fiktive“ Blutstromstärke S_s in Rechnung zu stellen, während das Glomerulusfiltrat nur einen Bruchteil η_1' von der „wirklichen“ Blutstromstärke ausmacht und die „echte“ Konzentration c_1 enthält. Sie kann vom Giftgehalt im Gesamtblut g_1 erheblich abweichen. Diese Verhältnisse müssen bei der Untersuchung der Nierenfunktion besonders klar herausgestellt werden.

Drücken wir im obenstehenden Ausdruck auch das Glomerulusfiltrat durch die „fiktive“ Blutstromstärke aus

$$\eta_1' S_s' c_1 = \eta_1 S_s c_1, \quad (70)$$

wobei nach Gl. (15)

$$\eta_1 = \frac{V_B'}{V_B} \eta_1' \quad (15)$$

ist, so ist der im Gefäß weiterströmende Rest

$$(S_s - \eta_1 S_s) c_1.$$

Da in den Glomeruli nur eine Ultrafiltration stattfindet (Höber¹², Richards), bei der die betrachtete Substanz mit dem Lösungsmittel aus dem Blut austritt, ändert sich bei der Filtration in den Glomeruli weder die „echte“ Konzentration der Substanz im Blut noch vor allem ihre anderweitig gebundene Menge im Blut. Die lipoid gelösten und adsorptiv sowie zellulär gebundenen Anteile des Stoffes im Blut sind also vor der Glomerulusfiltration geschützt, wie z. B. der an das Hämoglobin gebundene Sauerstoff oder an Kolloide gebundene Wirkstoffe. Durch eine derartige Bindung kann der Organismus eine unerwünschte Ausscheidung verhindern. Das läßt die hohe biologische Bedeutung der Giftbindung im Blut erkennen. Weiter bewirkt der Abstrom des Glomerulusfiltrates aus dem Blut, daß der Gesamtgehalt g_1 der Substanz nach Maßgabe des „Giftbindungskoeffizienten“

$\frac{V_B}{V_B'}$ im vas efferens höher sein kann als in der Arterie, weil die Abnahme der strömenden Blutmenge durch die Filtration in den Glomeruli nur zu Lasten des filtrablen Anteils des Blutes geht, der das Gift in der „echten“ Konzentration c_1 enthält. Auf diese Weise wird eine Ausscheidung durch Diffusion auf dem weiteren Wege im Tubulusgebiet erleichtert. Diese Verhältnisse, die prinzipiell dieselben sind wie beim Stoffaustausch im Gewebe (Abschnitt 1), erscheinen bei der Niere von besonderer Bedeutung, zumal sie in der Literatur nicht genügend beachtet zu werden pflegen.

Bei den vorliegenden Untersuchungen, die sich auf die Ausscheidung von Pharmaka in der Niere beschränken wollen, braucht der Blutdruck nicht besonders berücksichtigt zu werden, weil er für unsere Problemstellung nur insoweit von Bedeutung ist, wie er die Größe von η beeinflusst, ist also in η enthalten zu denken. Ferner ist vorausgesetzt, daß das p_H , der osmotische und der kolloidosmotische Druck des Blutes über den betrachteten Zeitraum konstant bleiben und daß es sich um ein Pharmakon handelt, das keine Eigenwirkung auf die Nieren hat. Die Blutstromstärke

¹² Höber, R., „Physikalische Chemie der Zellen und Gewebe“ (Bern 1947).

S_8 bezeichnet nur den Teil der Nierendurchblutung, der effektiv durch den glomerulären Apparat hindurchgeht, schließt also den durch arterio-venöse Kurzschlüsse fließenden Blutstrom nicht ein. Ferner wurden die „direkten arteriellen Markkapillaren“ nicht berücksichtigt. Da die hier entwickelten Ansätze nicht beabsichtigen, eine erschöpfende Darstellung der komplizierten und auch noch nicht restlos bekannten Nierenfunktion zu geben, sondern einem Spezialwerk dienen, beschränken wir uns bewußt auf die wesentlichen Grundvorgänge. Die Ansätze enthalten also im Interesse der Klarheit wesentliche Vereinfachungen. Die Berücksichtigung des „Giftverbrauchs“ durch das Nierengewebe selbst wird aus denselben Gründen erst durch ein entsprechendes giftbindendes Volumen V_A bzw. V_7 des ganzen Körpers bzw. eines „speziellen Organs“ erfolgen.

Im tubulären Teil der Niere findet dann eine Rückresorption¹³ sowohl von Wasser wie auch vom Pharmakon statt. Beide Rückresorptionen erfolgen bemerkenswert unabhängig voneinander.

Die Rückresorption von Wasser im tubulären Teil der Niere erfolgt nach den heute geltenden Vorstellungen ganz analog der Rückresorption der Gewebsflüssigkeit in die venösen Schenkel der Kapillaren als Allgemeinfall, wie wir ihn im Abschnitt 1 behandelt haben.

Vom Glomerulusfiltrat $\eta_1 S_8$ werde der Bruchteil η_2 zurückresorbiert, so daß der Rückstrom von Wasser in die Blutbahn

beträgt.

$$\eta_2 \eta_1 S_8$$

Die Rückresorption des Pharmakons betrage den Bruchteil ζ vom Glomerulusfiltrat $\eta_1 S_8 c_1$. Die in der Zeiteinheit zurückresorbierte Menge des Giftstoffes beträgt also

$$\zeta \eta_1 S_8 c_1.$$

ζ ist eine für die betrachtete Substanz charakteristische Größe. Ist ihr Wert Null, so heißt das, daß dieser Stoff nicht zurückresorbiert wird. Derartige Substanzen können daher zur Bestimmung der Glomerulusfiltration benutzt werden, wie z. B. Inulin oder auch Kreatinin.

Die Exkretion einer Substanz im tubulären Apparat der Niere kann nicht einfach auf Diffusion beruhen, weil die „echte“ Konzentration der Substanz im Glomerulusfiltrat dieselbe ist wie im Blut. Es besteht also kein Konzentrationsgefälle. Ein solches würde erst auftreten, wenn im Blut des tubulären Apparates z. B. die adsorptiv oder anderweitig gebundene Substanz freigesetzt würde und nun in „echter“ Lösung erschiene. Die Exkretion entgegen dem Konzentrationsgefälle kann nur eine aktive zelluläre Leistung sein. Soweit es sich um eine Exkretion von Ionen handelt, ist aus elektrostatischen Gründen nur ein Austausch¹⁴ gegen Ionen gleicher Ladung aus dem Glomerulusfiltrat vorstellbar, oder es müßte im Stoffwechsel der Tubuluszellen eine entsprechende Menge von Ionen mit entgegengesetzter Ladung gebildet werden¹⁵. Eine mathematische Formulierung dieser Vorgänge ist zur Zeit nicht möglich. Hier ist vereinfachend angenommen worden, daß eine etwaige Exkretion des Giftes ebenfalls proportional der Giftkonzentration c_1 verläuft. Insoweit das zutrifft, wäre sie durch eine entsprechende Größe von ζ berücksichtigt.

In der Nierenvene liegen nach dem oben Gesagten folgende Verhältnisse vor:

Die Giftstromstärke resultiert aus dem arteriellen Einstrom minus Glomerulusfiltration plus Rückresorption, ist also

$$S_8 c_1 - \eta_1 S_8 c_1 + \zeta \eta_1 S_8 c_1.$$

¹³ Lit. s. bei Spühler, O., „Physio-Pathologie der Niere“ (Bern 1946). Volhard, F., „Nierenerkrankungen“ (Berlin 1931). Becher, E., „Nierenkrankheiten“ (Jena 1944).

¹⁴ Ryberg, C., Acta physiol. Scand. 15, 161 (1948).

¹⁵ Brock, N., H. Druckrey und H. Herken, Bioch. Ztschr. 302, 393 (1939).

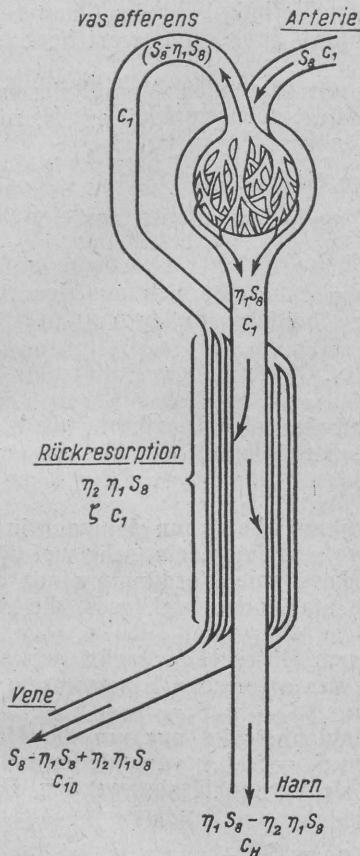
$$S_8 - \eta_1 S_8 + \eta_2 \eta_1 S_8.$$
$$c_{10} = \frac{1 - \eta_1 + \zeta \eta_1}{1 - \eta_1 + \eta_2 \eta_1} c_1. \quad (71)$$


Bild 14
Schema für den Verlauf des Giftstroms in der Niere

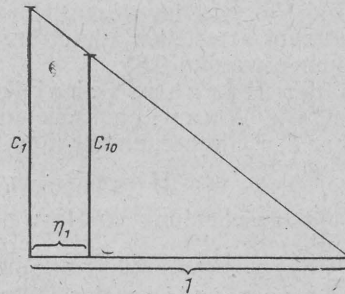


Bild 15
Zusammenhang der Konzentrationen eines Pharmakons in der Nierenarterie c_1 und Vene c_{10}

$$c_{10} = \gamma c_1. \quad (72)$$
$$\gamma = \frac{1 - \eta_1 + \zeta \eta_1}{1 - \eta_1 + \eta_2 \eta_1} \quad (73)$$

545

Beim Menschen liegen im Durchschnitt etwa folgende zahlenmäßige Verhältnisse vor Nierendurchblutung $S_s = 50$ L/h, Glomerulusfiltrat etwa $\eta_1 S_s = 6$ L/h, also ist η_1 etwa 0,12. Die Harnmenge ist 1,5 L/Tag, also 0,06 L/h und die Rückresorption von Wasser demnach 5,94 L/h, also $\eta_2 = 0,99$. Damit wird der Nenner in Gl. (73) nahezu gleich 1.

Für Substanzen, bei denen keine nennenswerte Rückresorption stattfindet, ζ also sehr klein gegen 1 ist, und das scheint für Gifte häufig zuzutreffen², gilt angenähert

$$\gamma = 1 - \eta_1 \quad (74)$$

(vgl. Bild 15). γ ist im wesentlichen durch das Verhältnis η_1 des Glomerulusfiltrates zum arteriellen Blutstrom S_s bestimmt. Sein Zahlenwert liegt beim Menschen etwa um 0,85.

Bei der Harnausscheidung ist mit folgenden Verhältnissen zu rechnen. Die Wasserausscheidung, also die „Harnstromstärke“ H , resultiert aus der Glomerulusfiltration minus Rückresorption, ist also

$$H = \eta_1 S_s - \eta_2 \eta_1 S_s = \eta_1 S_s (1 - \eta_2).$$

Die Giftausscheidung im Harn setzt sich analog zusammen aus

$$H c_H = \eta_1 S_s c_1 - \eta_1 S_s \zeta c_1 = \eta_1 S_s (1 - \zeta) c_1.$$

Die Konzentration des Giftes im Harn c_H ergibt sich aus dem Verhältnis von Giftausscheidung zu Wasserausscheidung im Harn

$$c_H = \frac{1 - \zeta}{1 - \eta_2} c_1. \quad (75)$$

Falls keine Rückresorption des Giftes stattfindet, also $\zeta = 0$ ist, würde die jeweilige Giftkonzentration im Harn der Nierenkanälchen für das oben gegebene Zahlenbeispiel etwa $c_H = 100 c_1$ (76)

betragen. Die Giftkonzentration in den Harnkanälchen kann demnach in der Zeit des Konzentrationsmaximums des Blutes sehr hoch sein, sehr viel höher natürlich als im Blasenharn, weil in der Blase eine Verdünnung mit dem Harn früherer und späterer Zeitabschnitte stattfindet (vgl. z. B. die Auskristallisation von Sulfonamiden).

Die Menge des im Harn ausgeschiedenen Giftes $H c_H$ ergibt sich auch aus der Differenz zwischen dem Giftgehalt des arteriellen Einstroms in die Niere $S_s c_1$ und dem des venösen Ausstroms $(S_s - \eta_1 S_s + \eta_2 \eta_1 S_s) c_{10}$. Da der letztere nach dem oben gegebenen Zahlenbeispiel nur um die Harnmenge $H = 0,06$ L/h vom arteriellen Einstrom $S_s = 50$ L/h verschieden ist, die Differenz also nur etwa 1‰ beträgt, kann sie vernachlässigt werden. Dann ist der venöse Ausstrom praktisch

$$(S_s - \eta_1 S_s + \eta_1 \eta_2 S_s) c_{10} = S_s c_{10}$$

oder mit Gl. (72) gleich

$$S_s \gamma c_1.$$

Damit wird die Giftausscheidung im Harn je Zeitelement dt : arterieller Einstrom $S_s c_1$ minus venöser Ausstrom $S_s \gamma c_1$, also

$$H c_H dt \approx S_s (1 - \gamma) c_1 dt. \quad (77)$$

Handelt es sich um einen Stoff, der nicht zurückresorbiert wird, ist also nach Gl. (74) $\gamma = 1 - \eta_1$, so folgt nach Einsetzen in Gl. (77) für diesen Spezialfall:

$$H c_H dt = \eta_1 S_s c_1 dt, \quad (78)$$

d. h. die Giftausscheidung im Harn ist gleich der Giftstromstärke im Glomerulusfiltrat. Ein derartiger Fall liegt z. B. bei der Bestimmung der „Clearance“ mit Inulin vor.

Die bis zum Zeitpunkt t insgesamt durch den Harn ausgeschiedene Giftmenge M_H ergibt sich durch Integrieren der Gl. (77)

$$M_H = \int_0^t H c_H dt = \int_0^t S_s (1 - \gamma) c_1 dt. \quad (79)$$

Die Giftkonzentration im Harn c_H ist nach Gl. (76) in jedem Zeitpunkt der im arteriellen Blut vorhandenen Konzentration c_1 proportional. Das gilt jedoch nur für den reinen Tubulusharn und nicht mehr für den Mischharn in der Blase. Die Verhältnisse sind die folgenden:

Während die Größe ζ , die die Rückresorption des Giftes angibt, in erster Linie von der Eigenschaft des betrachteten Stoffes abhängt und erfahrungsgemäß praktisch als konstant angesehen werden kann, wird die Größe η_2 , die das Ausmaß der Wasserrückresorption angibt, durch den Funktionszustand der Nierentubuli bestimmt. Als biologische Größe variiert sie im Dienste des Wasserhaushaltes sehr. Beide Mechanismen der Rückresorption sind voneinander unabhängig. Das ist nicht nur eine experimentelle Erfahrung, sondern auch eine Denknöwendigkeit, weil sonst die stoffliche Zusammensetzung des Blutes zum Spielball der Diurese würde.

Die Giftkonzentration im Glomerulusfiltrat ist der im Blute vorhandenen streng proportional. An dieser Proportionalität ändert auch die Rückresorption des Giftes nichts. Wohl aber variiert nach dem oben Gesagten die Menge des gleichzeitig ausgeschiedenen Harnes infolge der wechselnden Rückresorption sehr, so daß die Konzentration des Giftes im Harn entsprechend schwankt. Die Menge des ausgeschiedenen Giftes ist also von der Menge des gleichzeitig ausgeschiedenen Wassers unabhängig, die stark wechseln kann^{2, 13}. Der Verlauf der Konzentrationskurve im Harn würde deshalb der Kurve der Giftkonzentration im Blute nur dann parallel laufen, wenn die Wasserausscheidung über den betrachteten Zeitraum konstant ist. Wir haben bei unseren Berechnungen diese vereinfachende Annahme getroffen, weil für die hier behandelten Probleme nur die Giftauusscheidung interessiert und es gleichgültig ist, wieviel Wasser gleichzeitig ausgeschieden wurde. Tatsächlich ist die Wasserausscheidung steten Schwankungen unterworfen, so daß die Konzentration des Giftes im Mischharn der Blase keine Proportionalität zu der im Blute vorhandenen mehr erkennen läßt. Wohl aber ist die während eines Zeitabschnittes im Harn ausgeschiedene Menge des Giftes der durchschnittlichen Giftkonzentration im Blut proportional, wie dies auch die experimentelle Erfahrung gezeigt hat^{2, 13}. Ebenso besteht Proportionalität zwischen den Integralen der Giftkonzentration in Blut und Harn über die Zeit.

Die Vorgänge der Harnausscheidung wurden verhältnismäßig ausführlich dargestellt. Das war möglich, weil ein recht umfangreiches experimentelles Material über die Physiologie und Pathologie der Nierenfunktion vorliegt, während die andern hier behandelten Organfunktionen kaum untersucht sind. Es erscheint uns interessant und zugleich den Wert dieser Betrachtungsweise am besten aufzuzeigen, daß unsere theoretischen Untersuchungen geradezu zwangsläufig zu einem Gesamtbild der Nierenfunktion geführt haben, das sich mit den Ergebnissen der experimentellen Forschung völlig deckt. So klar dies mathematisch formulierte Bild aber erscheint, darf auf der anderen Seite doch nicht vergessen werden, daß es sich nur um eine Darstellung der grundlegenden Gesetzmäßigkeiten handelt, die wesentliche Vereinfachungen enthält und schematisch sein muß, während das Lebendige wandelbar und vielfältig ist.

7. Die Entgiftungsvorgänge im Gewebe.

Die Abschätzung der Entgiftungsvorgänge im gesamten Körper ist nur außerordentlich grob möglich, weil nicht nur ihr Umfang in den verschiedenen Teilen des Körpers ganz verschieden groß sein wird, sondern auch verschiedene Arten von Entgiftungsvorgängen nebeneinander bestehen werden.

Der einfachste Fall ist der, daß die Entgiftung laufend durch einen körpereigenen Stoff stattfindet, dessen Konzentration im Körper einer Regulation unterliegt und daher konstant ist. Dann ist die Geschwindigkeit der Entgiftung mit einer Zeitkonstante lediglich der Giftkonzentration proportional, die am Entgiftungsort herrscht. Wir bezeichnen sie deshalb kurz als „proportionale“ Entgiftung.

Eine andere Form liegt vor, wenn das Entgiftungsvermögen je Zeiteinheit begrenzt ist, z. B. dadurch, daß die Erzeugung der entgiftenden Substanz im Körper mit ihrem Verbrauch nicht Schritt halten kann.

Schließlich ist ein dritter Fall möglich, bei dem im Organismus eine begrenzte Menge einer entgiftenden Substanz vorliegt, die damit auch nur eine begrenzte Menge der gegebenen Giftdosis zu binden oder zu zerstören vermag.

Wenn die Zeitkonstante der Reaktion zwischen dieser entgiftenden Substanz und dem Gift klein ist im Vergleich zu den Zeitkonstanten der Giftverteilung und Wirkung, so kommt das Gift nur insoweit zur Wirkung, wie die gegebene Dosis über die der „mengenmäßigen“ Entgiftung anheimfallende Menge hinausgeht und erst dann zur Wirkung, wenn diese Entgiftung praktisch beendet ist. Bei Vorliegen einer „mengenmäßigen“ Entgiftung wird also ein ausgesprochener „Schwellenwert“ für die Dosis und für die Zeitdauer bis zum Eintritt der Wirkung beobachtet werden können.

Praktisch ist wohl die erstgenannte „proportionale“ Entgiftung am wichtigsten. So haben z. B. sowohl die umfangreichen Untersuchungen von Widmark und Tandberg¹⁶ über die Alkoholentgiftung und die von Lendle¹⁷ über die des Avertins ergeben, daß die Entgiftung der Konzentration des Giftes proportional verläuft.

Bei unsern Berechnungen haben wir uns deshalb auf diese klar formulierbare und wichtigste Form der Entgiftung beschränkt. Wir halten es aber für notwendig, zu erwähnen, daß es noch andere Formen der Entgiftung gibt, die auch praktisch vorkommen. Von ihrer an sich möglichen mathematischen Formulierung sehen wir ab, weil sie nur für speziellere Untersuchungen von Bedeutung sind.

II. Die Konzentrationsabläufe im ganzen Körper.

8. Gesamtbild und Übersicht.

Die im vorangegangenen Teil unserer Arbeit abgeleiteten Ansätze für die einzelnen Teile des Körpers werden nun zu einer Berechnung der Konzentrationsabläufe im ganzen Körper zusammengesetzt. Wie die Organe in den Blutkreislauf eingeordnet sind, ist in der Abb. 16 schematisch dargestellt. Die Bezeichnungen für die verschiedenen Stromstärken und Konzentrationen sind dieselben wie in den Einzeldarstellungen der Abschnitte 1 bis 7.

¹⁶ Widmark, E. und J. Tandberg, *Biochem. Ztschr.* **147**, 358 (1924).

¹⁷ Lendle, L., *Arch. exp. Path. u. Pharm.* **167**, 590 (1932).

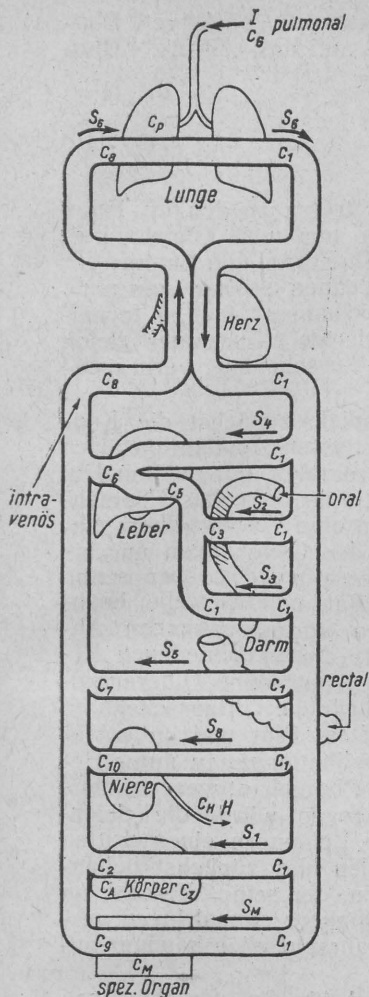


Bild 16
Schema des Blutkreislaufs.
Erklärung im Text

Das arterielle Blut enthält in allen Organen mit Ausnahme der Lunge die Konzentration c_1 , da ja auf seinem Wege nirgends ein weiterer Giftzustrom oder ein Verbrauch stattfindet. Demgegenüber enthalten die venösen Ausströme aus den verschiedenen Organen je nach dem Umfang der hier stattfindenden Giftresorption, Speicherung, Entgiftung oder Ausscheidung eine jeweils verschiedene Konzentration. Erst in der großen Hohlvene findet eine Durchmischung statt, wobei sich die Giftkonzentration auf einen Durchschnittswert c_8 einstellt.

Die Konzentration c (mit Index) bedeutet stets die Konzentration des betrachteten Giftes in echter wäßriger Lösung. Da nur sie für den Stoffaustausch in allen Teilen des Körpers unmittelbar maßgebend ist, gelten in den folgenden Abschnitten stets die im Abschnitt 1 gegebenen Definitionen. Danach ist

c = die für den Stoffaustausch „effektive Konzentration“ der echten Lösung des Giftes in den wäßrigen Körper-, Gewebs- und Zellflüssigkeiten, z.B. in molaren Einheiten pro Liter.

g = der Gesamtgehalt des Giftes im „wirklichen“ Volumen eines Gewebes bzw. des Blutes, d.h. die in der Volumeinheit wäßrig und lipoid gelöste sowie adsorptiv und zellulär gebundene, also insgesamt enthaltene Giftmenge (in molaren Einheiten pro Liter).

V' = das „wirkliche“ Volumen einer Körperflüssigkeit bzw. eines Gewebes, Organs oder Organismus (in Litern), auf das der „Gesamtgehalt“ g bezogen wird.

V = das „fiktive“ Volumen, d.h. das gesamte „effektive“ Giftbindungsvermögen einer Körperflüssigkeit bzw. eines Gewebes, Organs oder Organismus durch wäßrige und lipide Lösung sowie durch adsorptive und zelluläre Bindung des Giftes. Dies „fiktive“ Volumen ist dadurch definiert, daß

$$g V' = c V$$

ist bzw.

$$g = \frac{V}{V'} c. \quad (2).$$

$\frac{V}{V'}$ = der „Giftbindungskoeffizient“ für die Verteilung eines Giftes zwischen dem Gesamtblut bzw. dem Gesamtgewebe und der wäßrigen Phase der Gewebsflüssigkeit (8).

S' = die „wirkliche“ Blutstromstärke (Liter Gesamtblut pro Stunde [12]).

S = die „fiktive“, für den gesamten Stoffaustausch „effektive“ Blutstromstärke, d. h. die Stromstärke bezogen auf das „fiktive“ Blutvolumen V_B . Sie ist dadurch definiert, daß

$$S = \frac{V_B}{V_B'} \cdot S' \quad (10)$$

Für die Berechnung der Konzentrationsabläufe treten zu den im Teil I aufgestellten Gleichungen für die einzelnen Organe nun noch Gleichungen, die ausdrücken, daß bei allen Verzweigungen des Blutstroms die Summe der zufließenden Ströme gleich der Summe der abfließenden Ströme sein muß. Für den Giftstrom kann man diese „Kontinuitätsgleichungen“ auch so formulieren, daß die Stärke des in einem Organ resorbierten Giftstromes gleich der Summe der durch Speicherung, Entgiftung und Ausscheidung verbrauchten Giftströme sein muß.

In den Abschnitten 9 bis 12 werden als Beispiele zunächst die Konzentrationsabläufe im ganzen Körper für die wichtigsten Applikationsarten berechnet, und zwar für den Fall der oralen bzw. rektalen, der pulmonalen, der subkutanen und schließlich der intravenösen Zufuhr. Für diese Berechnungen wurde in den vorangegangenen Abschnitten eine Vereinfachung eingeführt, weil eine einfache rechnerische Lösung der Gleichungen nur bis zu zweiten Differentialquotienten möglich ist. Diese werden aber schon zur Verfolgung des Konzentrationsablaufs im Blut und Gewebe beansprucht. Deshalb ist es wichtig, daß die in den vorangegangenen Abschnitten berechneten „Verteilungsgleichungen“ für die verschiedenen Resorptionsorgane infolge einer erlaubten Vernachlässigung keine Differentialquotienten mehr enthalten, ebenso wie die Gl. (77) für die Giftauusscheidung im Harn. Es kann also der Konzentrationsablauf im Blut und im extrazellulären Gewebsraum bei den verschiedenen Applikationsarten unter Berücksichtigung der Harnausscheidung und Entgiftung berechnet werden, ohne daß Gleichungen höherer Ordnung auftreten. Dagegen würde die gleichzeitige Berücksichtigung der Giftkonzentration im Zellinnern einen dritten Differentialquotienten erfordern. Deshalb ist in allen hier zunächst behandelten Beispielen an einen Giftstoff gedacht worden, der seine Wirkung an den Zellgrenzflächen entfaltet und nicht in das Zellinnere einzudringen vermag. Wir werden später sehen, daß dieser Fall wahrscheinlich häufiger zutreffen muß, als allgemein angenommen wird.

Im Abschnitt 13 ist je ein Zahlenbeispiel für die verschiedenen Applikationsarten gegeben.

Die Berechnung des Konzentrationsablaufs im Gewebe liefert stets den Durchschnitt für alle Organe des Körpers. Interessiert dagegen ein spezielles Organ als Hauptangriffspunkt der Wirkung, so ist damit zu rechnen, daß die in ihm herrschende Giftkonzentration von dem errechneten Durchschnittswert nach Maßgabe der besonderen Eigenschaften dieses Gewebes verschieden ist. Soweit diese Verschiedenheit nur das gesamte „fiktive“ Giftbindungsvermögen (vgl. Abschnitt 1) betrifft, wird die im speziellen Organ vorhandene Giftkonzentration dem für den ganzen Organismus errechneten Durchschnittswert einfach proportional sein. Wenn hier jedoch Verhältnisse besonderer Art vorliegen, lassen sich die Durchschnittswerte nicht einfach auf das spezielle Organ übertragen. Deshalb wird die gesonderte Berechnung der Giftkonzentration im Gewebe eines „speziellen“ Organs“ im Abschnitt 14 behandelt werden.

Die bisher besprochenen Beispiele betreffen mit Ausnahme der Inhalation des Pharmakons alle den Fall der einmaligen Giftzufuhr. Im Abschnitt 15

wird der Verlauf der Konzentrationskurven für den praktisch wichtigen Fall der wiederholten Gabe rechnerisch verfolgt werden, und zwar mit besonderer Berücksichtigung der sogenannten „Kumulation“.

Da es nun einerseits sehr umständlich und unübersichtlich ist, mehr als zwei Differentialquotienten bei der Berechnung zu berücksichtigen, andererseits aber ein so weitgehend vereinfachtes Bild, wie es die Berechnung mit zwei Differentialquotienten liefert, in manchen Fällen unbefriedigend bleiben wird, wurde ein elektrisches Modell für die Verteilung der Giftströme, die Entgiftung und Ausscheidung entwickelt, das die Rechnungsansätze auch für eine beliebige Anzahl von Differentialquotienten zu lösen vermag und die resultierenden Kurvenabläufe oszillographisch für jede Stelle zu verfolgen gestattet. Dieses als „Rechenmaschine“ arbeitende Modell wird im Abschnitt 16 behandelt werden.

9. Die Konzentrationsabläufe im ganzen Körper nach oraler Gabe eines Pharmakons.

Bei der Berechnung der Konzentrationsabläufe im Blut und in der Gewebsflüssigkeit nach oraler Zufuhr muß entweder die Vorschaltung der Leber vor den im Darm resorbierten Giftstrom oder es muß das Blut als giftspeicherndes Volumen unberücksichtigt bleiben, weil sonst ein dritter Differentialquotient, also eine Gleichung höherer Ordnung, auftreten würde. Da wir uns hier aber die Aufgabe gestellt haben, als Beispiele den zeitlichen Verlauf der Konzentration im Blut und im Gewebe nach verschiedenen Applikationsformen zu berechnen, vernachlässigen wir die „Pufferfunktion“ der Leber. Wir denken also an ein Gift, das nicht schon auf dem Pfortaderwege in der Leber besonders gebunden wird. Die Berechnung geht also so vor, als ob der Blut- bzw. Giftstrom aus dem Darm direkt in das Venensystem einmündete und nicht erst über die Leber, d.h. die Verhältnisse entsprechen etwa den bei rektaler Zufuhr gegebenen. Der Einstrom des Giftes in die Leber erfolgt demnach bei diesem Beispiel nur von der arteriellen Seite her. Ihr Entgiftungsvermögen ist also im Ansatz für die gesamte Entgiftung im ganzen Körper $\frac{V_A}{T_A} c_A$ enthalten zu denken.

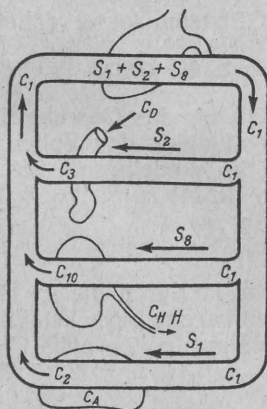


Bild 17

Kreislaufschema für den Fall der Giftresorption nach oraler Gabe. Erklärung im Text

Der in diesem Abschnitt behandelte vereinfachte Fall der Giftresorption nach oraler Zufuhr ist im Bild 17 schematisch wiedergegeben. Die Berechnung der Konzentrationsabläufe im ganzen Körper erfolgt mit den „Konzentrations- und „Verteilungsgleichungen“, die im I. Teil abgeleitet wurden, und zu denen noch die „Kontinuitätsgleichungen“ treten. Die Kon-

zentrationen c bedeuten entsprechend den eingangs gegebenen allgemeinen Definitionen stets die in wässriger Lösung befindliche „echte“ Giftkonzentration. Demgemäß bezeichnen die Größen V und S die „fiktiven“ Volumina und Stromstärken. Ihr Zusammenhang mit den „wirklichen“ Volumen und Stromstärken ist durch die Gl. (1) und (10) gegeben. Die Beziehung zwischen der Konzentration c und der Gesamtkonzentration g folgt aus Gl. (3), die zwischen η und η' aus Gl. (15). Damit ergibt sich folgendes Bild:

Der aus dem Darm resorbierte Giftstrom hat nach Gl. (39) die Stärke

$$\delta_D S_2 (c_D - c_1)$$

oder unter der hier gemachten zulässigen Voraussetzung, daß die Giftkonzentration im Darm c_D während des betrachteten Vorgangs groß gegen die Giftkonzentration im arteriellen Blut c_1 ist, die Stärke

$$\delta_D S_2 c_D.$$

Dieser im Darm resorbierte Giftstrom wird zunächst vom Blut mit dem „fiktiven“ Volumen V_B aufgenommen und erhöht hier die Konzentration je Zeiteinheit um $\frac{d c_1}{dt}$. Dadurch wächst die im Blut vorhandene Menge des Giftes je Zeiteinheit um

$$V_B \frac{d c_1}{dt}.$$

V_B bedeutet wieder ein „fiktives“ Volumen, das auf Grund einer zusätzlichen Giftbindung im Blut z. B. an korpuskuläre Elemente oder an Eiweißkörper (s. „Transportfunktion“ der Albumine nach B e n n h o l d) sowie durch ein hohes spezifisches Lösungsvermögen (Lipoidgehalt) dieser Bestandteile größer sein kann als der lösende Raum der Blutflüssigkeit.

Ein zweiter Teil des Giftstromes wird vom G e w e b e aufgenommen und zum Teil entgiftet. Er beträgt nach Gl. (26)

$$2 \eta S_1 (c_1 - c_A).$$

Schließlich wird ein dritter Teil des resorbierten Giftstromes durch die Nieren ausgeschieden. Nach Gl. (77) hat er den Betrag

$$S_8 (1 - \gamma) c_1.$$

Die Kontinuitätsgleichung für den Giftstrom lautet daher hier

$$\delta_D S_2 c_D = V_B \frac{d c_1}{dt} + 2 \eta S_1 (c_1 - c_A) + S_8 (1 - \gamma) c_1. \quad (80)$$

Dazu kommt noch die Verteilungsgleichung (26) für das Gewebe, in der hier die letzten beiden Summanden für die Giftbindung in den Zellen wegfällen, da es sich voraussetzungsgemäß um ein Gift handeln soll, das nicht in die Zellen eindringt. Daher vereinfacht sich die Gl. (4) zu

$$2 \eta S_1 (c_1 - c_A) = V_A \frac{d c_A}{dt} + \frac{V_A}{T_A} c_A. \quad (81)$$

Die Kontinuitätsgleichung für den Blutstrom ist durch die im Bild 17 gewählten Bezeichnungen für die Blutstromstärken bereits berücksichtigt.

Der zeitliche Verlauf der Giftkonzentration im Darm c_D ist nach Gl. (41) gegeben. Er ist

$$c_D = \frac{D}{V_D} e^{-\frac{t}{T_D} + \frac{\delta_D S_2}{V_D} t}. \quad (41)$$

Mit der Abkürzung Gl. (43)

$$\frac{1}{T_D} + \frac{\delta_D S_2}{V_D} = \frac{1}{T_d} \quad (43)$$

wird

$$c_D = \frac{D}{V_D} e^{-\frac{t}{T_d}} \quad (82)$$

Somit enthalten die zwei Gleichungen (80) und (81) nur noch die zwei Unbekannten c_1 und c_A .

Wir eliminieren zuerst c_1 , indem wir die Gl. (81) nach c_1 auflösen,

$$c_1 = \frac{V_A}{2 \eta S_1} \frac{d c_A}{dt} + \left(1 + \frac{V_A}{2 \eta S_1 T_A}\right) c_A \quad (83)$$

Mit der Abkürzung

$$\frac{V_A}{2 \eta S_1} = T_a \quad (84)$$

lautet Gl. (45)

$$c_1 = T_a \frac{d c_A}{dt} + \left(1 + \frac{T_a}{T_A}\right) c_A \quad (85)$$

Dieser Ausdruck wird nun in die Gl. (80) eingesetzt. Durch Ordnen der Ausdrücke und Division durch $V_B T_a$ auf beiden Seiten der Gleichung erhält man

$$\frac{\delta_D S_2}{V_B T_a} c_D = \frac{d^2 c_A}{dt^2} + \beta_1 \frac{d c_A}{dt} + \beta_2 c_A \quad (86)$$

Dabei ist zur Abkürzung gesetzt

$$\beta_1 = \frac{1}{T_a} + \frac{1}{T_A} + \frac{1}{T_b} + \frac{S_s(1-\gamma)}{V_B} \quad (87)$$

$$\beta_2 = \frac{1}{T_A T_b} + \frac{S_s(1-\gamma)}{V_B} \left(\frac{1}{T_a} + \frac{1}{T_A} \right) \quad (88)$$

und

$$T_b = \frac{V_B}{2 \eta S_1} \quad (89)$$

Mit Gl. (82) lautet die Gl. (86)

$$\frac{\delta_D S_2}{V_B T_a} \frac{D}{V_D} e^{-\frac{t}{T_d}} = \frac{d^2 c_A}{dt^2} + \beta_1 \frac{d c_A}{dt} + \beta_2 c_A \quad (90)$$

Zur Lösung dieser „linearen Differentialgleichung zweiten Grades mit konstanten Koeffizienten“ macht man den Ansatz

$$c_A = A_1 e^{-\frac{t}{T_1}} + A_2 e^{-\frac{t}{T_2}} + A_3 e^{-\frac{t}{T_d}} \quad (91)$$

Dieser Ausdruck für c_A wird in die Gl. (90) eingesetzt. Da die Koeffizienten von jeder der drei e-Funktionen die Gleichung für sich erfüllen müssen, zerfällt die Gl. (90) in drei Gleichungen. Die eine dieser drei Gleichungen liefert die Größe A_3 . Sie lautet

$$\frac{\delta_D S_2}{V_B T_a} \frac{D}{V_D} = \left(\frac{1}{T_d^2} - \frac{\beta_1}{T_d} + \beta_2 \right) A_3 \quad (92)$$

Die beiden andern Gleichungen sind identisch miteinander und liefern die Zeitkonstanten T_1 und T_2 . Sie lauten

$$0 = \frac{1}{T^2} - \frac{\beta_1}{T} + \beta_2 \quad (93)$$

Daraus folgt

$$\frac{1}{T_1} = \frac{\beta_1}{2} + \sqrt{\left(\frac{\beta_1}{2}\right)^2 - \beta_2} \quad (94)$$

und

$$\frac{1}{T_2} = \frac{\beta_1}{2} - \sqrt{\left(\frac{\beta_1}{2}\right)^2 - \beta_2}. \quad (95)$$

Die beiden noch unbekannten Koeffizienten A_1 und A_2 folgen aus dem Anfangszustand. Im Zeitpunkt $t = 0$ ist nämlich

$$c_1 = 0 \quad (96)$$

und

$$c_A = 0. \quad (97)$$

Setzt man diese beiden Bedingungen in Gl. (85) ein, so ergibt sich, daß bei $t = 0$ auch

$$\frac{d c_A}{dt} = 0 \quad (98)$$

ist. Einsetzen der Bedingung (97) in Gl. (91) ergibt

$$A_1 + A_2 + A_3 = 0, \quad (99)$$

und Einsetzen der Bedingung (98) in Gl. (91) liefert

$$\frac{A_1}{T_1} + \frac{A_2}{T_2} + \frac{A_3}{T_d} = 0. \quad (100)$$

Diese beiden Gleichungen (99) und (100) können nach den beiden Unbekannten A_1 und A_2 aufgelöst werden. Aus Gl. (99) folgt

$$A_1 = -A_2 - A_3. \quad (101)$$

Gl. (101) in Gl. (100) eingesetzt liefert

$$A_2 = - \frac{\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_d}}{\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}} A_3. \quad (102)$$

Gl. (102) in Gl. (101) eingesetzt ergibt

$$A_1 = \frac{\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_d}}{\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}} A_3. \quad (103)$$

Aus Gl. (92) folgt schließlich

$$A_3 = \frac{D}{V_D} \frac{\partial_D S_2}{V_B T_a} \frac{1}{\frac{1}{T_d^2} - \frac{\beta_1}{T_d} + \beta_2}. \quad (104)$$

Die Konzentration des Giftes im Blut c_1 erhält man nun durch Einsetzen der Gl. (91) für c_A in die Gl. (85). Damit wird

$$c_1 = B_1 e^{-\frac{t}{T_1}} + B_2 e^{-\frac{t}{T_2}} + B_3 e^{-\frac{t}{T_d}}. \quad (105)$$

Hierbei bedeuten die Abkürzungen

$$B_1 = A_1 \left(1 + \frac{T_a}{T_A} - \frac{T_a}{T_1} \right) \quad (106)$$

$$B_2 = A_2 \left(1 + \frac{T_a}{T_A} - \frac{T_a}{T_2} \right) \quad (107)$$

und

$$B_3 = A_3 \left(1 + \frac{T_a}{T_A} - \frac{T_a}{T_d} \right). \quad (108)$$

Die Ausscheidung des Giftes im Harn ist nach Gl. (77) im Zeitelement dt

$$H c_H dt = S_s (1-\gamma) c_1 dt. \quad (77)$$

Durch Integrieren ergibt sich die bis zum Zeitpunkt t insgesamt durch den Harn ausgeschiedene Giftmenge

$$M_H = \int_0^t H c_H dt = \int_0^t S_s (1-\gamma) c_1 dt. \quad (79)$$

Wird hier c_1 aus Gl. (105) eingesetzt, so liefert die Integration

$$M_H = S_s (1-\gamma) \left[(B_1 T_1 + B_2 T_2 + B_3 T_d) - (B_1 T_1 e^{-\frac{t}{T_1}} + B_2 T_2 e^{-\frac{t}{T_2}} + B_3 T_d e^{-\frac{t}{T_d}}) \right]. \quad (109)$$

Das ist die im Harn ausgeschiedene Giftmenge.

Die durchschnittliche Giftkonzentration in den Venen des Körpers erhält man schließlich aus Gl. (20) mit

$$c_2 = c_1 (1 - 2\eta) + 2\eta c_A. \quad (110)$$

Definitionsgemäß bedeutet c in allen Fällen die für den betrachteten Stoffaustausch „effektive“ Konzentration des echt gelösten Giftes. Der bei experimentellen Untersuchungen meist bestimmte Gesamtgehalt im Blut bzw. Gewebe ergibt sich aus c nach der Gl. (3) zu

$$g = \frac{V}{V'} c. \quad (3)$$

Die relative Höhe des Gesamtgehaltes wird also durch den „Giftbindungskoeffizienten“ $\frac{V}{V'}$ bestimmt. Sie kann demnach z. B. im Zellinnern unter Umständen sogar höher sein als die gleichzeitig in der Gewebsflüssigkeit oder im Blut vorhandene Gesamtkonzentration. Daraus ergibt sich die hohe Bedeutung der „Giftbindungs“- bzw. „Teilungskoeffizienten“, die am Beispiel der Narkotika genauer untersucht ist.

Die von uns aufgestellten Gleichungen sind sämtlich „Größengleichungen“ im Sinne des AEF¹⁸. Man darf in solche Gleichungen die Einheiten der Größen mit einsetzen und mit den Einheitszeichen rechnen wie mit algebraischen Größen. Als Beispiel betrachten wir die Größe A_3 nach Gl. (104).

Es ist die Dimension von $\frac{D}{V_D}$ [mol. E/L]. δ_B ist eine dimensionslose Zahl. Ferner ist die Dimension von S_2 [L/h], das Volumen V_B [L] und nach Gl. (84) T_a [h] und ebenso T_d [h]. Nach Gl. (87) ist schließlich $\beta_1 \left[\frac{1}{h} \right]$ und nach Gl. (88) $\beta_2 \left[\frac{1}{h^2} \right]$. Also ist nach Gl. (104)

$$A_3 \left[\frac{\text{mol. E}}{L} \frac{L}{h^2 L} \frac{1}{\frac{1}{h^2} - \frac{1}{h^2} + \frac{1}{h^2}} \right] = \left[\frac{\text{mol. E}}{L} \right]. \quad (111)$$

Die „Bestimmungsgrößen“ haben danach die Dimension einer Konzentration.

Wir beschränken uns hier auf die Durchführung dieses Beispiels, empfehlen aber, bei jeder derartigen Rechnung grundsätzlich die Dimensionen in dieser Weise mit auszurechnen. Dies hat den Vorteil, daß auf diese Weise stets die notwendige Klarheit über die Dimensionen herrscht, daß die Rechnung anschaulicher wird und daß die Prüfung der Dimensionen gleichzeitig eine einfache Kontrolle für die Richtigkeit der Resultate bedeutet.

¹⁸ Siehe Normblatt des Ausschusses für Einheiten und Formelgrößen (AEF) DIN 1313, Beuth Verlag (Berlin 1940).

Untersuchung der Ergebnisse.

Aus den Resultaten der vorstehenden Berechnungen lassen sich einige überraschend erscheinende Schlußfolgerungen gewinnen, die aber mit dem Erfahrungsgut in Einklang stehen und im übrigen nicht nur für den hier behandelten Fall der oralen Gabe des Giftes zutreffen, sondern auch bei den anschließend behandelten andern Applikationsarten wiedergefunden werden. Sie scheinen also allgemeinere Bedeutung zu haben.

So ist es bemerkenswert, daß die Höhe der Dosis D in den Zeitkonstanten T_1 , T_2 und T_d gemäß den Gl. (43), (94) und (95) nicht vorkommt. Damit kommt zum Ausdruck, daß der zeitliche Verlauf der Giftkonzentrationen im Körper unabhängig von der Dosis ist. Dagegen hat das Volumen des Körpers (hier z. B. V_A) einen ebenso starken Einfluß auf die Größe der Zeitkonstanten wie die Stromstärke ηS_1 des Blutes oder der Gewebsflüssigkeit.

Die Höhe aller Konzentrationskurven hängt nach den Gl. (91) und (105) davon ab, welchen Wert die „Bestimmungsgrößen“ A_1 , A_2 und A_3 bzw. B_1 , B_2 und B_3 haben. Da alle diese Größen nach Gl. (102) und (103) bzw. (106) bis (108) den Faktor A_3 enthalten, kann man sich A_3 in der Gl. (91) für c_A und in der Gl. (105) für c_1 vor eine Klammer gesetzt denken. Damit gewinnt Gl. (91) die Form

$$c_A = A_3 \left(A_1' e^{-\frac{t}{T_1}} + A_2' e^{-\frac{t}{T_2}} + e^{-\frac{t}{T_d}} \right). \quad (112)$$

Hierbei bedeuten nach Gl. (102) und (103)

$$A_2' = - \frac{\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_d}}{\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}} \quad (113)$$

und

$$A_1' = \frac{\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_d}}{\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}}. \quad (114)$$

Dieselbe Möglichkeit besteht auch für die Berechnung von c_1 nach Gl. (105), da die Bestimmungsgröße A_3 nach Gl. (106) bis (108) in B_1 , B_2 und B_3 enthalten ist.

Also ist die Höhe der Konzentrationskurven proportional

$$A_3 = D \frac{\delta_D S_2}{V_D V_B} \frac{2 \eta S_1}{V_A} \frac{1}{\frac{1}{T_d^2} - \frac{\beta_1}{T_d} + \beta_2}. \quad (104)$$

Während nun die andern in A_3 enthaltenen Faktoren auch in den Zeitkonstanten vorkommen und daher auch den zeitlichen Ablauf der Konzentrationen bestimmen, erscheint die Dosis D nur in der Bestimmungsgröße A_3 . Danach ist die Höhe der Konzentrationskurven proportional der Dosis. Verdopplung der Dosis führt also zu Konzentrationskurven von doppelter Höhe. Dies gilt nur unter der Voraussetzung, daß das Gift keine Eigenwirkung auf die Vorgänge hat, die die Resorption und Verteilung des Giftes im Körper bestimmen.

Zu den gleichen Ergebnissen kam auch Gehlen⁴ bei seinen Untersuchungen. Da diese Verhältnisse bei allen Applikationsarten, die in den folgenden Abschnitten behandelt werden, wiederkehren, können wir die Dosis D in den entsprechenden Gleichungen ausklammern und allgemein

formulieren

$$c = D \left(k_1 e^{-\frac{t}{T_1}} + k_2 e^{-\frac{t}{T_2}} + k_3 e^{-\frac{t}{T_x}} \right). \quad (115)$$

Hierbei bedeutet T_x eine dritte, für die gewählte Applikationsart charakteristische Zeitkonstante, z. B. bei oraler Gabe T_d .

Dagegen ist die Höhe der Giftkonzentration im Körper nicht einfach proportional $\frac{D}{V_K}$. Die verbreitete Annahme, daß die pro kg Körpergewicht gegebene Giftmenge die wirksame Dosis bezeichnet

$$\frac{D}{V_K} = c, \quad (116)$$

beruht auf einer unzulässigen Übertragung der einfachen in vitro geltenden Beziehungen auf lebende Organismen, die den hier geltenden andersartigen Verhältnissen nicht Rechnung trägt. Sie steht demgemäß auch in Widerspruch mit der praktischen Erfahrung sowohl wie mit den Ergebnissen unserer theoretischen Untersuchungen. Die Höhe der Konzentrationskurven hängt nach Gl. (104) zwar auch von V_A und den andern konstanten Volumgrößen ab, ebenso aber auch von den höchst variablen Blutstromstärken. Alle diese Größen kommen außerdem noch in den Zeitkonstanten vor und haben daher einen erheblichen Einfluß auf den zeitlichen Verlauf der Konzentrationskurven, den die Dosis D gerade nicht hat. Die übliche Anpassung der Dosierung bei Individuen verschiedenen Gewichts durch eine dem Gewicht proportionale Dosis

$$D \sim V_K \quad (117)$$

stellt also nur eine grobe Näherung dar, die vor allem bei solchen Giften zu Fehlern führt, die an Oberflächen gebunden werden. Deshalb ist es auf diese Weise weder möglich, die gleiche Konzentration des Giftes im Körper herbeizuführen noch vor allem den gleichen zeitlichen Ablauf. Quantitative Versuche können nur dann wirklich exakte und vergleichbare Resultate liefern, wenn sie an Tieren praktisch gleichen Gewichts vorgenommen wurden.

Experimentelle Beobachtungen haben gezeigt, daß eine Angleichung der Dosierung bei Individuen verschiedenen Gewichts dadurch möglich ist, daß die Dosis nicht nach Gl. (116) und (117) auf das Körpergewicht (Volumen) V_K bezogen wird, sondern auf $\sqrt{V_K}$, so daß

$$D \sim \sqrt{V_K} \quad (118)$$

angenommen wird.

Clark¹ fand, daß die Formel (119)

$$D \sim \sqrt[3]{V_K^2}, \quad (119)$$

die eine Beziehung der Dosis zu der Körperoberfläche ausdrückt, mit der Erfahrung am besten übereinstimmt. Sie hat auch die beste theoretische Begründung, zumal die Blutstromstärken von der Größe der Körperoberfläche abhängen.

Die Tabelle 1 zeigt, wie sehr die experimentell gefundenen bzw. nach Gl. (119) berechneten Werte von den in der üblichen Weise nach Gl. (117) ermittelten Werten verschieden sind, vor allem dann, wenn die Gewichtsunterschiede groß sind. Sind sie dagegen klein, z. B. 20%, so betragen die gegenseitigen Unterschiede der nach Gl. (117), (118) und (119) berechneten Werte nur 2 bis 8%, fallen also in den Bereich der biologischen Streuung hinein.

Die durch Gl. (119) ausgedrückte Beziehung zwischen der benötigten Dosis und der Körperoberfläche, die den experimentell gewonnenen Daten am nächsten kommt, ist im Bild 18 kurvenmäßig wiedergegeben. Kurve 1 ist eine Darstellung der Werte aus der Tabelle 1, Zeile 3.

Da die Umrechnung der Dosis auf ein verschiedenes Körpergewicht bzw. Lebensalter in der menschlichen Therapie nur durch grobe „Faustregeln“ vorgenommen wird, erfolgte die Darstellung in den Kurven 2 und 3 in der Form, daß die Dosis für den Erwachsenen von 70 kg als Bezugswert gleich 1 gesetzt wurde. Dann gibt Kurve 2 die Dosis pro kg in Abhängigkeit vom Lebensalter bzw. Gewicht an und Kurve 3 die Bruchteile der Erwachsenendosis für die verschiedenen Körpergewichte und Lebensalter.

Zum Vergleich mit der Kurve 3 sind in der Kurve 4 die Werte für die Kinderdosis nach der „Faustregel“

$$\frac{\text{Lebensalter}}{\text{Lebensalter} + 12 \text{ Jahre}} \quad (120)$$

wiedergegeben. Die hiernach berechnete „Kinderdosis“ liegt für die ersten Lebensjahre bemerkenswert tiefer als die nach Gl. (119) bzw. Kurve 3 bestimmte Dosis. Da neuere therapeutische Erfahrungen in der Kinderheilkunde gezeigt haben, daß die nach der „Faustregel“ (120) berechnete Dosierung bei vielen Pharmaka zu niedrig ist, erscheint es zweckmäßig, in diesen Fällen die Kurve 3 zu benutzen, zumal die experimentellen Erfahrungen für einen solchen Versuch sprechen.

Das wesentliche bei der Resorption und Ausscheidung von Substanzen im komplizierten Organismus wirkende Prinzip liegt nach unseren Untersuchungen darin, daß der betrachtete Stoff mittels Diffusion oder Strömung über mehrere hintereinander geschaltete giftbindende Volumina (Kapazitäten), die durch beschränkt durchlässige Membranen (Widerstände) voneinander geschieden sind, schließlich zum Wirkungsort gelangt (Bild 19). Auf diese Weise wird der Konzentrationsanstieg von Volumen zu Volumen herabgesetzt und zeitlich verzögert (Bild 20), und zwar um so mehr, je größer die „fiktiven“ Volumina V_D , V_B , V_A und V_Z sind und je kleiner die Permeationskonstanten und Stromstärken δ_D , S_2 , η_{S_1} und pF sind.

10. Die Konzentrationsabläufe nach Einatmen des Giftes.

Bei der Berechnung der Konzentrationsabläufe im Körper nach Aufnahme eines Pharmakons durch die Lunge gehen wir von folgenden Voraussetzungen aus. Die Konzentration des Giftes in der Einatemungsluft c_G sei konstant, ebenso die „nutzbare“ Ventilationsgröße der Atmung I . Für den gedachten Giftstoff nehmen wir auch hier an, daß der Angriffspunkt seiner Wirkung an den Zellgrenzschichten liegt und daß praktisch kein Eindringen in das Zellinnere erfolgt. Die zeitlichen Verhältnisse seiner Resorption seien so, daß die Zeitkonstante des Anreicherungs Vorganges im Luftvolumen V_P der Lunge, die wir im Abschnitt 4 beim Menschen mit etwa 35 Sek. berechnet haben, klein ist gegenüber den Zeitkonstanten der Resorption und erst recht gegenüber denen der Wirkung, so daß sie vernachlässigt werden kann. Schließlich ist angenommen worden, daß im Lungengewebe keine Giftbindung oder Entgiftung stattfindet, sondern lediglich eine Aufnahme und Ausscheidung des Giftes. Die Ausscheidung kann indessen naturgemäß erst von dem Zeitpunkt an stattfinden, in dem die Konzentration c_G des Giftes in der Einatemungsluft unter einen Wert sinkt, der dem Konzentrationsgleichgewicht zwischen Luft und Blut entspricht.

Der Zusammenhang der Blutströme ist für den Fall der Giftaufnahme durch die Lunge im Bild 21 schematisch dargestellt. Die Bezeichnung der Blutströme und der Giftkonzentration ist dieselbe wie in der Übersicht im Bild 16.

Für die Inhalation eines Giftstoffes durch die Lunge gilt nach der Berechnung im Abschnitt 4 die Konzentrationsgleichung

$$c_1 - c_s = \delta_P (q c_G - c_s). \quad (62)$$

V_K	1	1,2	1,5	2	10	100	1000	kg
1 $D \sim V_K$	1	1,2	1,5	2	10	100	1000	Einh.
$\frac{D}{V_K}$	1	1	1	1	1	1	1	Einh./kg
2 $D \sim \sqrt{V_K}$	1	1,1	1,2	1,4	3,2	10	31,2	Einh.
$\frac{D}{V_K}$	1	0,92	0,82	0,71	0,3	0,1	0,03	Einh./kg
3 $D \sim \sqrt[3]{V_K^2}$	1	1,1	1,3	1,6	4,6	21,5	100	Einh.
$\frac{D}{V_K}$	1	0,94	0,87	0,79	0,46	0,22	0,1	Einh./kg

Tabelle 1. Die Abhängigkeit der Dosis vom Körpergewicht (V_K).

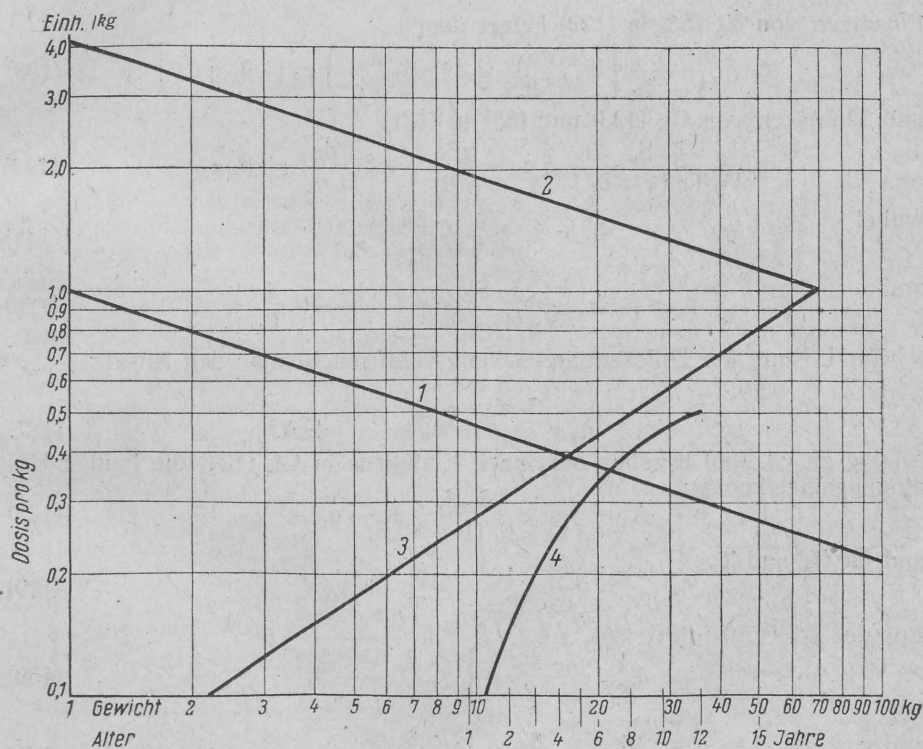


Bild 18

Die Abhängigkeit der Dosis vom Körpergewicht für den Fall $D \sim \sqrt[3]{V_K^2}$. Kurve 1: Dosis pro kg nach Tabelle 1, 3; Kurve 2: dasselbe bezogen auf die Erwachsenenendosis beim Menschen (70 kg = 1 Dosis/Einheit); Kurve 3: Dosis für verschiedene Lebensalter und Gewichte in Bruchteilen der Erwachsenenendosis; Kurve 4: dasselbe nach der „Faustregel“ $\frac{\text{Alter}}{\text{Alter} + 12 \text{ J.}}$. Ordinate: Dosis/Einheiten. Abszisse: Gewicht bzw. Jahre

Der von der Lunge aufgenommene Giftstrom ist durch die Gl. (56) gegeben:

$$S_6 (c_1 - c_s). \quad (56)$$

Er verteilt sich wieder auf das Blut, die Gewebe und den Harn in analoger Weise, wie dies für die orale Resorption durch die Gl. (80) dargestellt wurde. Die Kontinuitätsgleichung für den Giftstrom bei pulmonaler Resorption lautet demgemäß:

$$S_6 (c_1 - c_s) = V_B \frac{dc_1}{dt} + 2 \eta S_1 (c_1 - c_A) + S_s (1 - \gamma) c_1. \quad (121)$$

Dazu kommt wieder die Verteilungsgleichung für das Gewebe, die wir in der Form der Gl. (85) aus Abschnitt 9 übernehmen

$$c_1 = T_a \frac{dc_A}{dt} + \left(1 + \frac{T_a}{T_A}\right) c_A. \quad (85)$$

Dies sind die drei Gleichungen für die drei Unbekannten c_s , c_1 und c_A .

Wir berechnen zuerst wieder c_A dadurch, daß wir c_1 aus Gl. (85) und c_s aus Gl. (62) in die Gl. (121) einsetzen. Aus Gl. (62) folgt

$$c_s = \frac{c_1 - \delta_P q c_G}{1 - \delta_P}. \quad (122)$$

Einsetzen von Gl. (85) in (122) liefert dann

$$c_s = \frac{1}{1 - \delta_P} \left[T_a \frac{dc_A}{dt} + \left(1 + \frac{T_a}{T_A}\right) c_A - \delta_P q c_G \right] \quad (123)$$

und Einsetzen von Gl. (123) und (85) in (121)

$$\frac{\delta_P S_6}{V_B T_a (1 - \delta_P)} q c_G = \frac{d^2 c_A}{dt^2} + \beta_3 \frac{dc_A}{dt} + \beta_4 c_A \quad (124)$$

wobei

$$\beta_3 = \beta_1 + \frac{\delta_P S_6}{V_B (1 - \delta_P)} \quad (125)$$

und

$$\beta_4 = \beta_2 + \frac{\delta_P S_6}{V_B (1 - \delta_P)} \left(\frac{1}{T_a} + \frac{1}{T_A} \right). \quad (126)$$

Zur Lösung der Differentialgleichung (124) macht man den Ansatz

$$c_A = A_4 e^{-\frac{t}{T_1}} + A_5 e^{-\frac{t}{T_2}} + A_6 \quad (127)$$

Analog zu Gl. (86) ergeben sich nach Einführen in Gl. (124) die beiden Bedingungsgleichungen

$$A_6 = \frac{\delta_P S_6}{V_B T_a (1 - \delta_P) \beta_4} q c_G \quad (128)$$

und für T_1 und T_2

$$0 = \frac{1}{T_2} - \frac{\beta_3}{T} + \beta_4. \quad (129)$$

Aus der Gl. (129) folgt

$$\frac{1}{T_1} = \frac{\beta_3}{2} + \sqrt{\left(\frac{\beta_3}{2}\right)^2 - \beta_4} \quad (130)$$

und

$$\frac{1}{T_2} = \frac{\beta_3}{2} - \sqrt{\left(\frac{\beta_3}{2}\right)^2 - \beta_4}. \quad (131)$$

Die beiden Koeffizienten A_4 und A_5 ergeben sich wieder aus den Anfangsbedingungen. Bei $t = 0$ ist

$$c_A = 0 \quad (132)$$

und

$$\frac{dc_A}{dt} = 0 \quad (133)$$

	giftbindendes Volum	Gift- Konzentration		Permeations- Konstanten
Darminhalt	V_D	c_D		
Gewebsflüssigkeit			Darmschleimhaut	δ_D
Blut	V_B	c_1	Kapillarwand	η
Gewebsflüssigkeit	V_A	c_A	Zellgrenzschicht	pF
	V_Z	c_Z		

Bild 19. Schema für den Übertritt eines Pharmakons vom Resorptionsort durch Diffusion und Strömungsvorgänge über mehrere hintereinander geschaltete und durch Membranen gegeneinander begrenzte Volumina zum Wirkungsort bzw. von diesem zum Ausscheidungsort. Die Vergrößerung der giftbindenden Gesamtkapazität („fiktives“ Volumen) durch adsorptive Bindung oder Lösung in Lipoiden ist durch Punktierung angedeutet. In der nebenstehenden Tabelle: Die bei der Berechnung benutzten Symbole

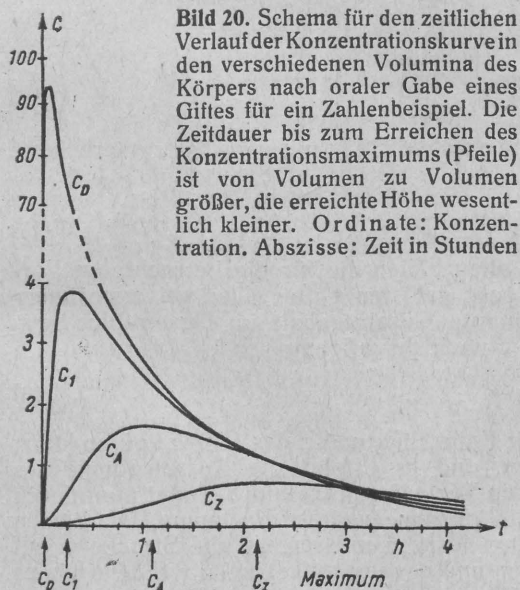
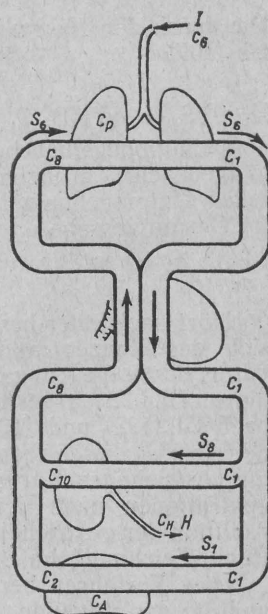


Bild 20. Schema für den zeitlichen Verlauf der Konzentrationskurven in den verschiedenen Volumina des Körpers nach oraler Gabe eines Giftes für ein Zahlenbeispiel. Die Zeitdauer bis zum Erreichen des Konzentrationsmaximums (Pfeile) ist von Volumen zu Volumen größer, die erreichte Höhe wesentlich kleiner. Ordinate: Konzentration, Abszisse: Zeit in Stunden

Bild 21. Kreislaufschema für die Inhalation eines Giftes. Erklärung im Text



Damit ergibt sich aus Gl. (127) entsprechend den Gl. (99) und (100)

$$0 = A_4 + A_5 + A_6 \quad (134)$$

und

$$0 = \frac{A_4}{T_1} + \frac{A_5}{T_2} \quad (135)$$

Diese beiden Gl. (134) und (135) liefern

$$A_4 = \frac{\frac{1}{T_2}}{\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}} A_6 \quad (136)$$

und

$$A_5 = -\frac{\frac{1}{T_1}}{\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}} A_6 \quad (137)$$

Die Konzentration im Blut c_1 ergibt sich aus Gl. (85), wenn die Gl. (127) hier eingesetzt wird zu

$$c_1 = B_4 e^{-\frac{t}{T_1}} + B_5 e^{-\frac{t}{T_2}} + B_6 \quad (138)$$

Hierbei bedeuten die Abkürzungen

$$B_4 = A_4 \left(1 + \frac{T_a}{T_A} - \frac{T_a}{T_1} \right) \quad (139)$$

$$B_5 = A_5 \left(1 + \frac{T_a}{T_A} - \frac{T_a}{T_2} \right) \quad (140)$$

und

$$B_6 = A_6 \left(1 + \frac{T_a}{T_A} \right) \quad (141)$$

Die durch den Harn ausgeschiedene Giftmenge ist entsprechend Gl. (109)

$$M_H = S_8 (1-\gamma) [(B_4 T_1 + B_5 T_2 + B_6 t) - (B_4 T_1 e^{-\frac{t}{T_1}} + B_5 T_2 e^{-\frac{t}{T_2}})] \quad (142)$$

Definitionsgemäß bedeutet c in allen Fällen die für die betrachteten Vorgänge „echte“ Konzentration des echt gelösten Giftes. Der bei experimentellen Untersuchungen meist bestimmte Gesamtgehalt im Gesamtblut bzw. im Gesamtgewebe ergibt sich aus c nach der allgemeinen Gl. (3) zu

$$g = \frac{V}{V'} c \quad (3)$$

Hört nach einer bestimmten Zeit t' die Einatmung des Giftes auf, so kehrt sich das Konzentrationsgefälle um, und es erfolgt die Ausscheidung des Giftes durch die Lunge. Den weiteren Verlauf von c_A und c_1 findet man durch die im Bild 22 dargestellte Konstruktion ohne weitere Rechnung. Die beiden nach Gl. (127) und (138) berechneten Kurven müssen um die Strecke t' auf der Abszisse nach rechts verschoben und negativ aufgetragen werden, wie es die gestrichelten Kurven im Bild 22 zeigen. Der wirkliche Verlauf der Konzentrationen nach dem Absetzen der Giftzufuhr ergibt sich dann durch Addition der gestrichelten und der ausgezogenen Kurven. Er ist durch Strichpunkt-Zeichnung im Bild 22 eingetragen.

Dies Verfahren beruht darauf, daß man das Aufhören der Giftaufnahme und die nun folgende Ausscheidung durch die Überlagerung mit einer gleich

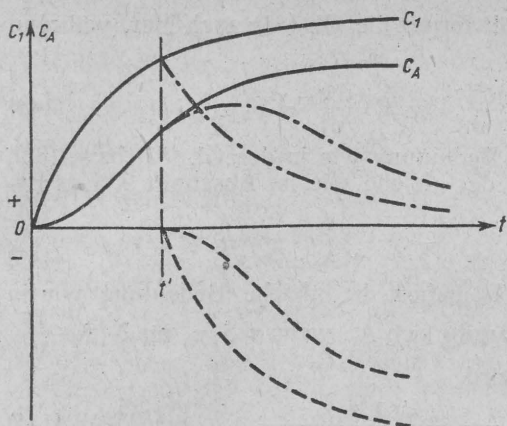


Bild 22. Verlauf der Konzentrationskurven für die Resorption (durchgezogene Kurven) und die Ausscheidung (gestrichelte Kurven) eines Giftes durch die Lunge. Erklärung im Text

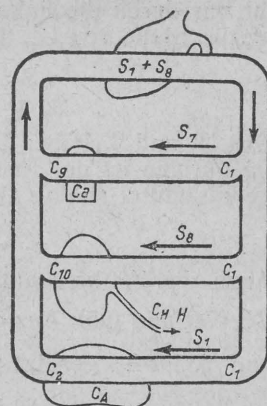


Bild 23. Kreislaufschema für die Resorption eines Giftes nach subkutaner Injektion

großen „negativen“ Konzentration mathematisch darstellen kann. Damit ist die Ausscheidung des Giftes durch die Lunge berücksichtigt. Die Giftkonzentration im Blut sinkt sofort nach dem Aufhören der Zufuhr ab, während die Konzentration c_A im Gewebe zunächst noch weiter ansteigt bis zu einem Maximum, das erheblich später liegen kann als der Zeitpunkt t' , in dem die Zufuhr aufhörte.

11. Die Konzentrationsabläufe nach subkutaner Injektion.

Über die Natur des angewendeten Pharmakons machen wir dieselben Annahmen wie in den vorangegangenen Abschnitten 9 und 10, daß nämlich der Angriffspunkt seiner Wirkung an den Zellgrenzschichten zu suchen ist und ein Eindringen des Giftes in das Zellinnere nicht stattfindet. Die Zusammenhänge der Blutströme sind im Bild 23 schematisch dargestellt.

Die Rechnungsansätze für die Giftresorption nach subkutaner Injektion folgen aus Abschnitt 5. Für die Bezeichnungen gelten wieder die im Abschnitt 1 gegebenen allgemeinen Definitionen. Es bedeuten also die Konzentrationen c die für den Stoffaustausch „effektiven“ Konzentrationen des Giftes in echter Lösung und demgemäß V bzw. S die „fiktiven“ Volumen bzw. Blutstromstärken. Der aus der Injektionsstelle resorbierte Giftstrom ist nach Gl. (67)

$$\eta S_7 c_a.$$

Nach Gl. (68) gilt für die an der Injektionsstelle im subkutanen Bindegewebe vorhandene Giftkonzentration

$$c_a = c_s e^{-\frac{t}{T_s}}. \quad (68)$$

Hierbei darf die Konzentration c_a nicht mit der Konzentration c_A verwechselt werden, die im Gewebe des ganzen Körpers extrazellulär herrscht.

Die Kontinuitätsgleichung für den aus dem Injektionsgebiet resorbierten Giftstrom ist

$$\eta S_7 c_a = V_B \frac{dc_1}{dt} + 2 \eta S_1 (c_1 - c_A) + S_8 (1 - \gamma) c_1. \quad (143)$$

Sie tritt an die Stelle von Gl. (80) in Abschnitt 9 und unterscheidet sich von

ihr nur durch die linke Seite. Es gilt ferner die Gl. (85) auch hier, während an die Stelle von Gl. (90) hier

$$\frac{\eta S_7}{V_B T_a} c_s e^{-\frac{t}{T_s}} = \frac{d^2 c_A}{dt^2} + \beta_1 \frac{d c_A}{dt} + \beta_2 c_A \quad (144)$$

tritt. β_1 und β_2 haben hier dieselbe Bedeutung wie in der Gl. (87) bzw. (88). Im übrigen ist der Rechnungsgang der gleiche wie im Abschnitt 9. Das Ergebnis lautet analog Gl. (91)

$$c_A = A_7 e^{-\frac{t}{T_1}} + A_8 e^{-\frac{t}{T_2}} + A_9 e^{-\frac{t}{T_s}}. \quad (145)$$

Auch die Zeitkonstanten T_1 und T_2 haben die gleiche Bedeutung wie in Gl. (94) und (95). Aus der Gl. (92) ergibt sich A_9 , wenn $\eta S_7 c_s$ für $\delta_D S_2 \frac{D}{V_D}$ und T_s für T_d gesetzt wird; also wird

$$A_9 = \frac{\eta S_7 c_s}{V_B T_a} \frac{1}{\frac{1}{T_s^2} - \frac{\beta_1}{T_s} + \beta_2}. \quad (146)$$

Ferner ist analog Gl. (102) und (103)

$$A_8 = - \frac{\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_s}}{\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}} A_9. \quad (147)$$

und

$$A_7 = \frac{\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_s}}{\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}} A_9. \quad (148)$$

Die Giftkonzentration im arteriellen Blut ist entsprechend der Gl. (105) hier

$$c_1 = B_7 e^{-\frac{t}{T_1}} + B_8 e^{-\frac{t}{T_2}} + B_9 e^{-\frac{t}{T_s}} \quad (149)$$

wobei

$$B_7 = \left(1 + \frac{T_a}{T_A} - \frac{T_a}{T_1} \right) A_7, \quad (150)$$

$$B_8 = \left(1 + \frac{T_a}{T_A} - \frac{T_a}{T_2} \right) A_8 \quad (151)$$

und

$$B_9 = \left(1 + \frac{T_a}{T_A} - \frac{T_a}{T_s} \right) A_9 \quad (152)$$

bedeuten.

Die Giftauusscheidung im Harn bis zum Zeitpunkt t ist analog der Gl. (169)

$$M_H = S_s (1 - \gamma) [(B_7 T_1 + B_8 T_2 + B_9 T_s) - (B_7 T_1 e^{-\frac{t}{T_1}} + B_8 T_2 e^{-\frac{t}{T_2}} + B_9 T_s e^{-\frac{t}{T_s}})]. \quad (153)$$

Der bei experimentellen Untersuchungen gewöhnlich bestimmte Gesamtgehalt des Giftes im „wirklichen“ Volumen des Blutes bzw. Gewebes ergibt sich nach Gl. (3) aus der „echten“ Konzentration c zu

$$g = \frac{V}{V'} c. \quad (3)$$

12. Die Konzentrationsabläufe nach intravenöser Injektion.

Durch die intravenöse Injektion einer Dosis D wird im kreisenden Blut vom „fiktiven“ Volumen V_B eine Anfangskonzentration $\frac{D}{V_B}$ hergestellt. Sie bildet sich am raschesten aus, wenn die Dauer der Injektion ungefähr mit der Dauer eines Blutumlaufs übereinstimmt. Bei kürzerer Injektionsdauer entsteht zunächst eine räumlich begrenzte sehr hohe Konzentration im Blut, die sich erst im Laufe mehrerer Blutumläufe etwa auf den Wert $\frac{D}{V_B}$ ausgleicht. Am gleichmäßigsten, aber in entsprechend längerer Zeit, stellt sich dieser Wert ein, wenn die Dauer der Injektion ein Mehrfaches der Blutumlaufdauer beträgt.

Wir gehen von der Voraussetzung aus, daß die Dauer der Injektion größer ist als die Dauer eines Blutumlaufs, jedoch klein gegenüber den Zeitkonstanten der Giftverteilung im Körper, so daß die Anfangskonzentration des Giftes im Blut mit $\frac{D}{V_B}$ angesetzt werden kann. Den weiteren Verlauf der Vorgänge betrachten wir von dem Zeitpunkt an, in dem die Injektion beendet und diese Anfangskonzentration im Blut erreicht ist. Wir kennzeichnen ihn durch $t = 0$. Da dem Blut nun kein weiterer Giftstrom mehr zufließt, so ist die linke Seite der Kontinuitätsgleichung (80) hier Null zu setzen. Diese lautet also

$$0 = V_B \frac{dc_1}{dt} + 2\eta S_1 (c_1 - c_A) + S_s (1 - \gamma) c_1. \quad (154)$$

Für die Bezeichnungen gelten wieder die im Abschnitt 1 gegebenen allgemeinen Definitionen. Es bedeutet die Konzentration c (mit Index) die für den Stoffaustausch maßgebende „echte“ Konzentration des Giftes in echter Lösung. Demgemäß geben V und S die „fiktiven“ Volumina bzw. Stromstärken an gemäß den in Abschnitt 1 gegebenen Definitionen. Die Verteilungsgleichung für das Gewebe bleibt wieder die gleiche wie im Abschnitt 9; wir verwenden sie in der Form der Gl. (85)

$$c_1 = T_a \frac{dc_A}{dt} + \left(1 + \frac{T_a}{T_A}\right) c_A. \quad (85)$$

Damit haben wir wieder zwei Gleichungen für die beiden Unbekannten c_A und c_1 . Führt man Gl. (85) in Gl. (154) ein, so folgt

$$0 = \frac{d^2 c_A}{dt^2} + \beta_1 \frac{dc_A}{dt} + \beta_2 c_A. \quad (155)$$

Hierbei haben die Abkürzungen β_1 und β_2 wieder die durch Gl. (87) und (88) gegebene Bedeutung. Die Differentialgleichung (155) wird durch den Ansatz integriert

$$c_A = A_{10} e^{-\frac{t}{T_1}} + A_{11} e^{-\frac{t}{T_2}}. \quad (156)$$

T_1 und T_2 sind auch hier nach Gl. (94) und (95) zu berechnen.

Die Anfangsbedingungen lauten hier für $t = 0$

$$c_A = 0 \quad (157)$$

$$c_1 = \frac{D}{V_B}. \quad (158)$$

Die erste dieser Bedingungen liefert mit Gl. (156)

$$A_{11} = -A_{10}. \quad (159)$$

Die Giftkonzentration im Gewebe ist damit

$$c_A = A_{10} (e^{-\frac{t}{T_1}} - e^{-\frac{t}{T_2}}). \quad (160)$$

Diese Gl. (160) hat grundsätzlich dieselbe Form wie die, die Biehler³² auf Grund seiner theoretischen Untersuchungen über die Alkoholresorption aufstellte und zu der auch Gehlen⁴ kam.

Setzt man die Gl. (160) in Gl. (85) ein, so erhält man die Giftkonzentration im Blut

$$c_1 = A_{10} \left[\left(1 + \frac{T_a}{T_A} - \frac{T_a}{T_1} \right) e^{-\frac{t}{T_1}} - \left(1 + \frac{T_a}{T_A} - \frac{T_a}{T_2} \right) e^{-\frac{t}{T_2}} \right]. \quad (161)$$

Die Bedingung (158) ergibt mit Gl. (161)

$$\frac{D}{V_B} = A_{10} T_a \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right).$$

Daraus folgt

$$A_{10} = - \frac{D}{V_B T_a} \frac{1}{\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}}. \quad (162)$$

Schreibt man die Gl. (161) für die Giftkonzentration im Blut

$$c_1 = B_{10} e^{-\frac{t}{T_1}} + B_{11} e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (163)$$

so bedeutet die Abkürzung

$$B_{10} = A_{10} \left(1 + \frac{T_a}{T_A} - \frac{T_a}{T_1} \right) \quad (164)$$

und

$$B_{11} = - A_{10} \left(1 + \frac{T_a}{T_A} - \frac{T_a}{T_2} \right). \quad (165)$$

Die Giftausscheidung im Harn ist analog Gl. (109)

$$M_H = S_s (1 - \gamma) [(B_{10} T_1 + B_{11} T_2) - (B_{10} T_1 e^{-\frac{t}{T_1}} + B_{11} T_2 e^{-\frac{t}{T_2}})]. \quad (166)$$

Der bei experimentellen Untersuchungen gewöhnlich bestimmte Gesamtgehalt des Giftes im „wirklichen“ Volumen des Blutes bzw. Gewebes ergibt sich nach Gl. (3) zu

$$g = \frac{V}{V'} c. \quad (3)$$

Berechnung der wichtigsten Einzeldaten.

In vielen Fällen ist es nicht notwendig, den ganzen Verlauf der Konzentrationskurve des Giftes im Gewebe zu kennen, sondern es genügen einige charakteristische Einzeldaten. Dies sind nach Bild 24:

1. der Höchstwert der im Gewebe erreichten Giftkonzentration $c_{A \max}$,
2. die Zeitdauer t_L bis zum Erreichen des Höchstwertes,
3. die Steilheit, mit der die Giftkonzentration im Gewebe ansteigt,
4. das Integral der Giftkonzentration c_A über die Zeit.

Die Berechnung dieser Größen ist für den Fall der intravenösen Injektion auf sehr einfache Weise möglich. Wir gehen dabei von der Gl. (156) für c_A aus. Sie lautet in allgemeiner Fassung

$$c_A = A (e^{-\frac{t}{T_1}} - e^{-\frac{t}{T_2}}). \quad (156)$$

Der Höchstwert der Giftkonzentration $c_{A \max}$ wird in dem Zeitpunkt erreicht, in dem die Kurve von c_A im Kulminationspunkt parallel zur Abszisse wird. In diesem Zeitpunkt t_L ist $\frac{dc_A}{dt} = 0$. Differenzierung der Gl. (156) ergibt für diese Bedingung

$$\frac{dc_A}{dt} = -A \left(\frac{1}{T_1} e^{-\frac{t_L}{T_1}} - \frac{1}{T_2} e^{-\frac{t_L}{T_2}} \right) = 0. \quad (167)$$

Da A von Null verschieden ist, muß sein

$$\frac{1}{T_1} e^{-\frac{t_L}{T_1}} = \frac{1}{T_2} e^{-\frac{t_L}{T_2}} \quad (168)$$

und geordnet und logarithmiert

$$t_L \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right) = \ln \frac{T_2}{T_1}. \quad (169)$$

Daraus ergibt sich die Anstiegsdauer bis zum Auftreten des Höchstwertes von $c_{A \max}$ zu

$$t_L = \frac{\ln \frac{T_2}{T_1}}{\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}}. \quad (170)$$

Wird die Gl. (170) in Gl. (156) eingesetzt, so findet man den Höchstwert

$$c_{A \max} = A \left(e^{-\frac{t_L}{T_1}} - e^{-\frac{t_L}{T_2}} \right). \quad (171)$$

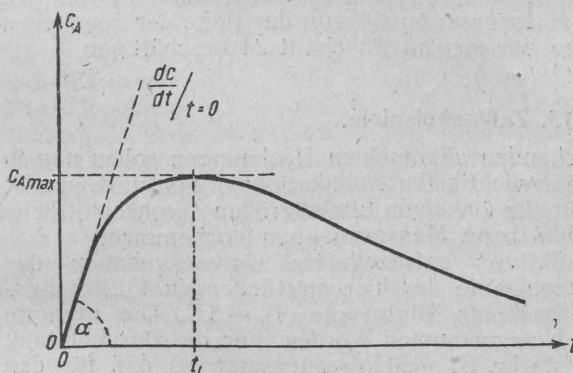


Bild 24. Schema für die Berechnung des Konzentrationsmaximums $c_{A \max}$ im Gewebe, der Zeitdauer t_L bis zum Erreichen des Maximums und des Anstiegswinkels α für die Kurve der Giftkonzentration im Gewebe

Die Steilheit des Konzentrationsanstiegs von c_A ergibt sich aus dem Differentialquotienten (167) für den Zeitpunkt $t = 0$ zu

$$\frac{dc_A}{dt} \Big|_{t=0} = A \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right). \quad (172)$$

Das ist der Tangens des Anstiegswinkels.

Aus der Gl. (172) folgt das Integral der Giftkonzentration im Gewebe c_A über die Zeit von $t = 0$ bis ∞ zu

$$\int_0^{\infty} c_A dt = A (T_1 - T_2). \quad (173)$$

Die Bedeutung der hier ermittelten Einzeldaten geht aus Bild 24 hervor.

Diese Gl. (170) bis (173) sind auch anwendbar, wenn die Grundgleichung für c_A noch ein drittes, aber konstantes additives Glied enthält wie im Falle der „pulmonalen Resorption“. Hier lautet die Grundgleichung

$$c_A = A_4 e^{-\frac{t}{T_1}} + A_5 e^{-\frac{t}{T_2}} + A_6. \quad (172)$$

Der konstante Summand tritt für diesen Fall zu der Gl. (171) hinzu, so daß hier

$$c_{A \max} = A_4 e^{-\frac{t_L}{T_1}} + A_5 e^{-\frac{t_L}{T_2}} + A_6 \quad (174)$$

wird. Die andern Gl. (170), (172) und (173) behalten auch in diesem Fall ihre obenstehende Form.

Enthält die Grundgleichung dagegen 3e-Funktionen, ist also bei $t = 0$ auch $\frac{dc_A}{dt} = 0$, so ist die hier durchgeführte Berechnung in dieser Form nicht anwendbar.

Es erscheint besonders bemerkenswert, daß in der Gl. (170) für die Anstiegsdauer t_L bis zum Erreichen von c_{\max} die Bestimmungsgröße A herausgefallen ist. Da allein sie von der Höhe der Dosis abhängt, nicht aber die Zeitkonstanten T_1 und T_2 , kommt damit auch hier zum Ausdruck, daß der zeitliche Verlauf der Giftkonzentration im Körper nicht von der Dosis abhängt, also auch nicht die Größe der Anstiegsdauer t_L bis zum Erreichen des Höchstwertes $c_{A \max}$, solange die gemachten linearen Ansätze zulässig sind. Dies Ergebnis geht auch aus den Untersuchungen von Gehlen⁴ hervor. Dagegen ist die Anstiegsdauer bis zum Erreichen einer bestimmten Giftkonzentration geringerer Höhe naturgemäß von der Höhe der gegebenen Dosis abhängig. Damit werden wir uns im Abschnitt 24 beschäftigen.

13. Zahlenbeispiele.

Die Ergebnisse der vorstehenden allgemeinen Rechnungen sollen nun in je einem Zahlenbeispiel für die wichtigsten Applikationsformen angewendet werden. Wir nehmen dabei für die einzelnen Einflußgrößen durchschnittliche Werte an, die erfahrungsgemäß beim Menschen etwa vorkommen.

Es sei das gesamte „fiktive“ extrazelluläre Gewebsvolumen des Körpers $V_A = 50$ L, die Zeitkonstante der hier stattfindenden Entgiftungsprozesse $T_A = 6$ h und die kreisende Blutmenge $V_B = 5$ L. Die gesamte Blutstromstärke ist mit 270 L/h angenommen worden. Für die Durchblutung der Nieren ist die Blutstromstärke $S_3 = 50$ L/h angesetzt, so daß für den übrigen Körper $S_1 = 220$ L/h verbleiben. Von dieser Blutstromstärke im „Körper“ sei der Bruchteil $\eta = 0,1$ die strömende Gewebsflüssigkeit, also $2\eta S_1 = 44$ L/h. Die die Harnausscheidung berücksichtigende Konstante sei $\gamma = 0,9$. Als Giftdosis ist aus Gründen der Anschaulichkeit der Wert $D = 100$ E in willkürlichen molaren Einheiten angenommen worden. Diese Zahlenwerte sind in allen folgenden Rechnungsbeispielen die gleichen.

Im Interesse der Einfachheit und Klarheit wurde das „fiktive“ Volumen des Blutes gleich seinem „wirklichen“ Volumen angenommen, also ist $\frac{V_B}{V_B'} = 1$. Demgemäß sind auch die „fiktiven“ Stromstärken hier gleich den „wirklichen“ Stromstärken, also $S = S'$. Dagegen wurde für das „fiktive“ Volumen des extrazellulären Gewebsraumes ein Wert von 50 L angenommen, weil es bei praktischen Untersuchungen üblich ist, die gefundenen Werte auf das Gesamtvolumen des Körpers zu beziehen, das etwa 50 L beträgt.

Als erstes Beispiel sei der Fall der oralen Applikation des Giftes behandelt. Der an der Giftresorption beteiligte Darmabschnitt enthalte die Dosis D im Darminhalt vom „fiktiven“ Volumen $V_D = 0,2$ L gelöst und werde mit der Stromstärke $S_2 = 10$ l/h durchblutet. Seine Permeabilität für das gedachte Gift sei $\delta_D = 0,045$. Eine Entgiftung im Darminhalt ist nicht angenommen.

Mit diesen Werten liefert die Berechnung der Zeitkonstanten nach Gl. (94) $T_1 = 0,094$ h, nach Gl. (95) $T_2 = 4,06$ h sowie nach Gl. (43) $T_d = 0,445$ h. Für die „großen“ Konstanten ergeben sich folgende Werte: Es ist $A_1 = 0,445$, $A_2 = 1,885$ und $A_3 = -2,33$ gemäß Gl. (102) bis (104). Diese Konstanten haben die Dimension einer Konzentration $\left[\frac{\text{mol. E}}{\text{L}} \right]$.

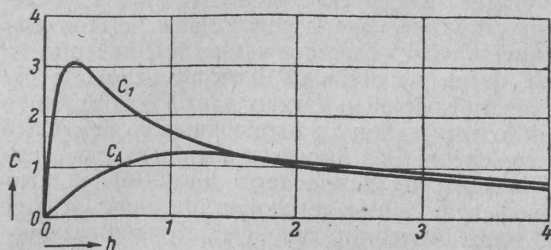


Bild 25. Berechnetes Beispiel für den Konzentrationsablauf eines Giftes im Blut c_1 und im Gewebe c_A nach oraler Aufnahme.

Ordinate: Konzentration in willkürlichen molaren Einheiten pro Liter, Abszisse: Zeit in h

Die Ergebnisse der Rechnung für die zeitlichen Verläufe der Giftkonzentrationen im Blut c_1 und Gewebe c_A sind in der Abb. 25 dargestellt. Die Konzentration c_A bezieht sich definitionsgemäß nur auf die extrazellulären Räume des Gewebes, deren „fiktives“ giftbindendes Volumen V_A jedoch auf Grund einer zusätzlichen adsorptiven Bindung des Giftes größer ist als der reine lösende Raum V_A' , wie dies im Abschnitt 1 dargelegt wurde. Würde die für ein V_A von 50 L berechnete Giftkonzentration nur auf das „wirkliche“ Volumen V_A' bezogen werden, so wäre die Giftkonzentration naturgemäß entsprechend höher. Aus Gründen der Anschaulichkeit ist in unserem Zahlenbeispiel V_A etwa so groß gewählt worden wie das Volumen der gesamten in Frage kommenden Gewebe des Körpers, also der extra- und intrazellulären Räume, die bei experimentellen Untersuchungen ja auch nur zusammen bestimmt werden können.

Den mittleren Giftgehalt g_A im „wirklichen“ Volum der Gewebsflüssigkeit erhält man nach Gl. (3) aus c_A durch Multiplikation mit dem „Giftbindungsquotienten“ $\frac{V_A}{V_A'}$, der die besonderen Lösungs- und Adsorptionseigenschaften des extrazellulären Gewebsraumes berücksichtigt. Soll dagegen, wie es oben geschah, die gefundene „effektive“ Konzentration c_A in der Gewebsflüssigkeit auf das „wirkliche“ Volumen V_K' des ganzen Körpers bezogen werden, so wird definitionsgemäß

$$g_K = \frac{V_A}{V_K'} c_A. \quad (175)$$

Da hier $V_A = 50$ L angenommen wurde, also so groß wie das „wirkliche“ Gesamtvolumen des Körpers V_K' , ergaben sich die berechneten Werte.

Der zeitliche Verlauf der Kurven liefert ein Bild, das weitgehend den Erfahrungen entspricht. Das Konzentrationsmaximum im Gewebe wird in etwa 80 Min. mit 1,24 Einheiten pro L Gewebe erreicht. Nimmt man an, daß für den Eintritt der Wirkung $\frac{2}{3}$ dieses Wertes, das sind 0,83 E/L erforder-

lich sind, so wird dieser Wert in unserm Zahlenbeispiel nach etwa 26 Min. überschritten, und zwar für eine Dauer von etwa 3 Std. Diese Zeit ist entsprechend der hier beträchtlich großen Entgiftung und Ausscheidung nur kurz. Im Blute erfolgt der Konzentrationsanstieg sehr viel steiler und erreicht sein Maximum von 3 E/L in etwa 14 Min. Die stärkste Verzögerung für den Konzentrationsausgleich liegt also zwischen Blut und Gewebe. Sie ist vor allem bedingt durch die große relative Kapazität des extrazellulären Gewebsraumes, die die des Blutes hier um das Zehnfache übersteigt.

Im einzelnen hängt der Konzentrationsausgleich zwischen Blut und Gewebe nach Gl. (81) von $\frac{2\eta S_1 c_1}{V_A}$ ab. Da V_A gar nicht und sowohl η wie S_1 für den ganzen Körper nur schwer und in begrenztem Umfang veränderlich sind, läßt sich also ein schnellerer Konzentrationsanstieg im Gewebe des ganzen Körpers praktisch nur erzwingen, wenn eine höhere Giftkonzentration im Blut c_1 in Kauf genommen wird. Dagegen ist es leichter und in viel größerem Umfange möglich, durch regional begrenzte Beeinflussung der Durchströmung in einem speziellen Organ oder Gewebsgebiet einen schnelleren Anstieg der Giftkonzentration zu erreichen, also den Giftstrom bevorzugt in ein Gewebe zu lenken. Das kann sowohl durch eine entsprechende Beeinflussung der Durchblutung S wie auch der Größe η , also der Flüssigkeitsdurchströmung in diesem Gebiet geschehen, da diese Größen therapeutisch einflußbar sind¹⁹ (vgl. Abschnitt 14: „Der Konzentrationsablauf in einem speziellen Organ“).

Es erscheint interessant, daß diese Einflußmöglichkeiten, die aus der theoretischen Untersuchung folgen, tatsächlich im Organismus benutzt werden. So „bewirkt“ der Körper sowohl im arbeitenden wie auch im kranken Gewebe (z. B. bei der Entzündung) den notwendigen verstärkten Abtransport der Stoffwechselprodukte wie auch den verstärkten Zustrom der notwendigen Substrate und Wirkstoffe gerade auf diese Weise, nämlich durch eine regional begrenzte vermehrte Durchblutung und einen vermehrten Flüssigkeitsstrom aus den Gefäßen durch die interzellulären Räume speziell in dem betroffenen Gewebe. Darüber hinaus geht der Organismus auch den andern Weg, der vom theoretischen Standpunkt vorteilhaft erschien, nämlich den, die Konzentration eines vom Gewebe benötigten Stoffes im Blut, also das c_1 , zu erhöhen (z. B. den Blutzucker).

Der Übertritt des Giftes aus dem Darm in das Blut hängt nach Gl. (45) von $\frac{D}{V_D} \delta_D S_2$ ab. Von diesen Größen kann die Dosis D und der Füllungszustand des Magen-Darm-Kanals am leichtesten geändert werden, wie denn auch die Anwendung höherer Dosen auf „nüchternen Magen“ das meist benutzte Verfahren zur Erzwingung eines schnellen Eintritts einer starken Wirkung ist. Umgekehrt ist eine Vergrößerung des „wirklichen“ und vor allem des „fiktiven“ Volumens V_D des Darminhalts, sei es durch reichliche Speiseaufnahme, sei es durch Einnahme adsorbierender Stoffe erfahrungsgemäß das einfachste und zugleich wirksamste Verfahren, um die Resorption einer Substanz zu verzögern. So wird die Verwendung von Kohle zur Resorptionshemmung bei Vergiftungen mit gutem Erfolg geübt. Ein anderes Beispiel wäre die Gabe einer schlackenreichen Gemüsediat bei Zuckerkranken, deren Nutzen wenigstens z. T. wohl darin liegt, daß auf diese Weise die Konzentration der Kohlehydrate im Darminhalt verdünnt wird und so einem zu starken Anstieg des Blutzuckers vorgebeugt wird.

¹⁹ Veit, F., und L. Vogt, Arch. exp. Path. u. Pharm. 178, 534 (1935).
Hecht, G., ebenda 183, 87 (1936).

Eine Beeinflussung der Permeabilität der Darmschleimhaut oder der Durchblutung des Darms wird erst in zweiter Linie als Mittel für diesen Zweck versucht, wobei indessen zu berücksichtigen ist, daß eine Verdoppelung der Permeabilität den Wert von δ_D gemäß Bild 6 nicht in gleichem Maße erhöht.

Die Ausscheidung des Giftes im Harn wird nach Gl. (77) von $S_s (1-\gamma) c_i$ bestimmt. Die Konzentration des Giftes im Harn ist nach den im Abschnitt 6 gegebenen Ausführungen der im Blut vorhandenen proportional, so daß die Kurve von c_i mit entsprechender Ordinatenteilung auch für c_H gelten kann. Hierbei ist jedoch zu beachten, daß diese Proportionalität sich nur auf die jeweilige Giftkonzentration des Tubulusharns bei konstanter Wasserausscheidung bezieht. Der Sammelharn, der aus der Blase ausgeschieden wird, enthält dagegen eine Giftmenge, die sich aus dem Integral der Giftkonzentration über die Zeit ergibt. Seine Konzentration wechselt nach Maßgabe der gleichzeitigen Wasserausscheidung, wie dies im Abschnitt 6 dargelegt wurde.

Zahlenmäßig liegen etwa folgende Verhältnisse vor: Werden z. B. dieselben Konstanten für die Nierenfunktion angenommen wie im Zahlenbeispiel des Abschnitts 6, also $\eta_1 = 0,12$ und $\eta_2 = 0,99$, so ergibt sich nach Gl. (73) mit dem hier eingesetzten Wert von $\gamma = 0,9$ ein Wert für die Konstante der Rückresorption des Giftes von $\zeta = 0,158$, also rund 16%. Damit wird nach Gl. (175) $c_H = 84 c_i$. Die Konzentration des Giftes im Harn der Tubuli liegt bei geringer Rückresorption des Giftes im allgemeinen um das 50- bis 100fache über der des Blutes. Sie kann also zur Zeit des Konzentrationsmaximums im Blute so exzessiv hohe Werte erreichen, daß es zur Auskristallisation des Giftes in den Tubuli kommt, zumal der Harn weniger Schutzkolloide enthält als das Blut. Dieser Sachverhalt, der aus der theoretischen Untersuchung der Vorgänge mit aller Klarheit folgt, hat sich am Beispiel der Sulfonamide leider erst durch die Erfahrung bemerkbar gemacht. Nach diesen theoretischen Überlegungen muß die Auskristallisation eines Giftes in den Tubuli unterhalb des Bereichs lokalisiert sein, in dem die Konzentrierung, die Wasserrückresorption stattfindet. Sie lehren ferner, daß nur solche Diuretika geeignet sind, dieser Auskristallisation entgegenzuwirken, deren Wirkung durch Hemmung der Wasser-Rückresorption zustande kommt, nicht aber durch solche, die die Glomerulusfiltration steigern, also den Wert von η_1 erhöhen, denn dadurch wird auch die Filtration des Giftes gesteigert. Die Tatsache, daß zwischen der Giftkonzentration im Blut und der im Harn Proportionalität besteht, läßt es weiter bei derartigen Pharmaka zweckmäßig erscheinen, keine Applikationsart zu wählen, bei der das Maximum der Giftkonzentration im Blut eine zu hohe Spitze bildet, wie das z. B. für die intravenöse Zufuhr gilt, und auf der anderen Seite durch Beeinflussung der Stärke des Flüssigkeitsstromes ηS_i für einen schnellen Übertritt des Giftes aus dem Blut in das Gewebe zu sorgen (Hyperämie- und Fiebertherapie), sofern die Erreger im Gewebe und nicht im Blut lokalisiert sind. Daß schließlich alles getan wird, um die Löslichkeit des Pharmakons im Harn zu erhöhen, versteht sich von selbst. Im Sammelharn der Blase können naturgemäß so exzessiv hohe Werte der Giftkonzentration nicht auftreten, da hier der Harn aus der Zeit des Konzentrationsmaximums durch den dünneren Harn früherer und späterer Zeitabschnitte verdünnt ist.

Die Gesamtheit der Konzentrationsabläufe ergibt sich am übersichtlichsten, wenn die jeweilige Verteilung der Giftmengen im Körper betrachtet wird. Sie wird durch einfache Multiplikation der Konzentrationen mit dem zugehörigen Volumen, also $V_A c_A$, $V_B c_i$, $V_D c_D$ und

$$\int_0^t H c_H dt$$

für jeden Zeitpunkt erhalten. Hierbei ist es natürlich gleichgültig, ob die Produkte der „fiktiven“ Volumen V mit den „echten“ Konzentrationen c genommen werden oder die Produkte der „wirklichen“ Volumen V' mit dem Gesamtgehalt g .

Die Differenz der Summe aller Produkte gegen 100 ergibt dann für jeden Zeitpunkt die durch Entgiftung im Gewebe jeweils zerstörte Giftmenge. Eine solche Darstellung der zeitlichen Veränderung der Giftverteilung im Körper ist im Bild 28a für das oben gegebene Zahlenbeispiel abgebildet. Die Gesamtmenge des Giftes $D = 100$ befindet sich im Zeitpunkt $t = 0$ im Darm und geht nun mit der Zeit auf die verschiedenen Volumen des Körpers über. Nach einer Stunde ist die im Darm enthaltene Giftmenge auf

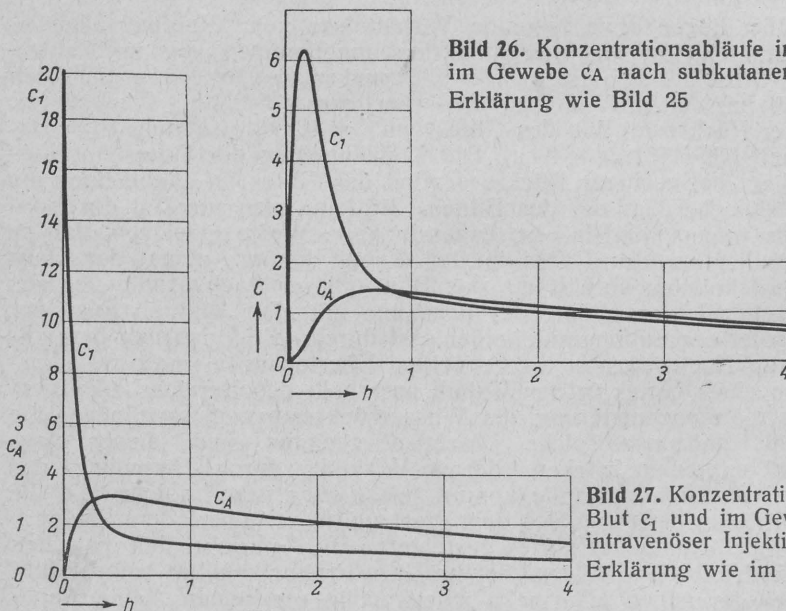


Bild 26. Konzentrationsabläufe im Blut c_1 und im Gewebe c_A nach subkutaner Injektion. Erklärung wie Bild 25

Bild 27. Konzentrationsabläufe im Blut c_1 und im Gewebe c_A nach intravenöser Injektion. Erklärung wie im Bild 25

10% des Ausgangswertes abgesunken. Das Bild 28a zeigt das Ausmaß der Entgiftung und Ausscheidung besonders klar. Die erstere erfaßt in unserem Beispiel in den ersten vier Stunden rund 35%, die Harnausscheidung 25% der applizierten Giftdosis.

Im Zahlenbeispiel für die subkutane Injektion ist angenommen worden, daß die Dosis $D = 100$ E in $V_s = 1 \text{ cm}^3$ isotoner Lösung injiziert wurde und sich auf ein Gewebsgebiet vom Volumen $V_1 = 10 \text{ cm}^3$ verteilt, das mit der Stromstärke $S_7 = 0,03 \text{ L/h}$ durchblutet wird, gemäß den im Abschnitt 5 gemachten Angaben. Die übrigen Ausgangswerte sind dieselben wie im Beispiel für die orale Gabe. Mit diesen Werten ergeben sich die im Bild 26 dargestellten Konzentrationsabläufe für c_1 und c_A . Beide Kurven steigen wesentlich steiler an, als dies nach oraler Gabe der gleichen Dosis der Fall war. Das Konzentrationsmaximum im Blut erreicht hier den doppelten Wert, nämlich über 6 E/L in 9 Min. gegenüber etwa 3 E/L in 14 Min.

bei oraler Gabe. Der höheren Konzentration im Blut entspricht hier ein steilerer Konzentrationsanstieg im Gewebe, der schon nach 42 Min., also in der halben Zeit das Maximum erreicht. Es ist interessant, daß seine Höhe kaum über der nach oraler Gabe berechneten liegt. Die im ersten Beispiel angenommene Schwellenkonzentration von 0,83 E/L wird hier schon nach 15 Min. überschritten gegenüber 26 Min. bei oraler Gabe derselben Dosis.

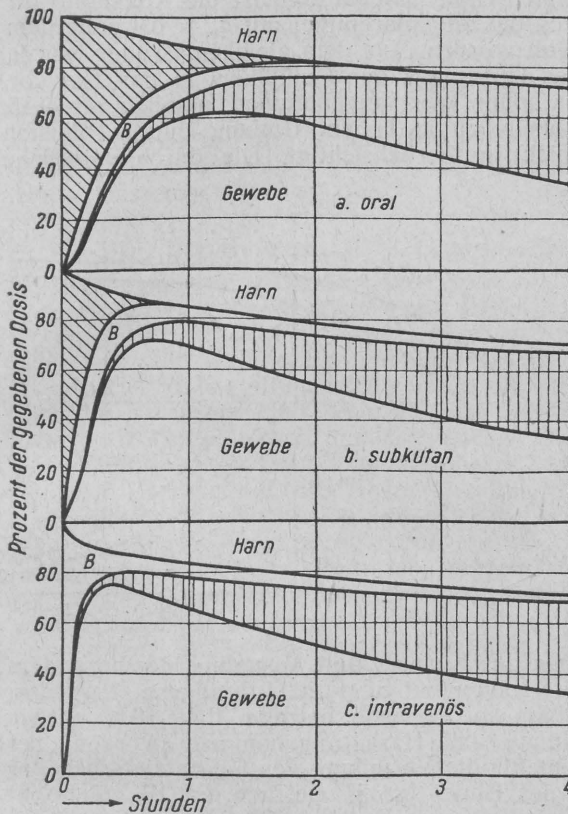


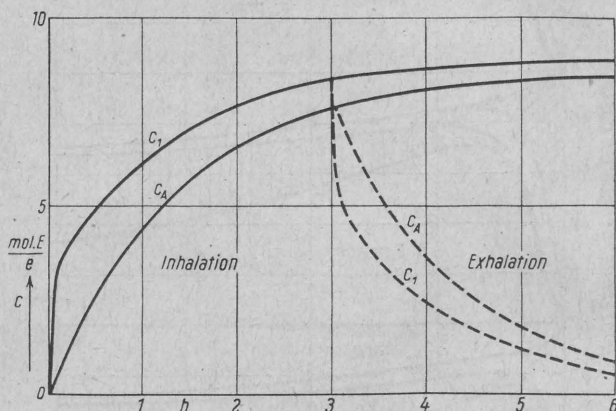
Bild 28. Verteilung eines Pharmakons im Körper nach oraler, subkutaner und intravenöser Gabe. Schrägschraffiertes Feld: Giftgehalt im Darm bzw. im Injektionsgebiet. Senkrecht schraffiertes Feld: entgiftete Menge. B: Giftmenge im Blut
Ordinate: Prozent der gegebenen Dosis
Abszisse: Zeit in Stunden

Die zeitliche Änderung der Giftverteilung im Organismus zeigt das Bild 28b. Das Ausmaß der Ausscheidung im Harn ist hier ein wenig größer als im vorigen Beispiel, ebenso das der Entgiftung im Gewebe, wie es der höheren Giftkonzentration im Blut und Gewebe entspricht.

Im dritten Zahlenbeispiel ist dieselbe Giftdosis $D = 100$ E intravenös in das Blut vom „fiktiven“ Volumen $V_B = 5$ L injiziert worden unter den im Abschnitt 12 gemachten Annahmen. Die Anfangskonzentration im Blut bei $t = 0$ ist demgemäß 20 E/L. Diesem hohen Konzentrationsgefälle folgend, tritt das Gift sehr schnell ins Gewebe ein, wo nach Bild 27 das Konzentrationsmaximum schon in 19 Min. erreicht wird. Die absolute Höhe geht indessen auch hier kaum über die in den vorigen Beispielen berechneten Werte hinaus, was bemerkenswert erscheint. Der angenommene Schwellenwert für die Wirkung von 0,83 mol. E./L. wird hier schon nach 4 Min. überschritten. Die Verteilung des Giftes im Körper nach intravenöser Injektion gibt das Bild 28c wieder.

Das vierte Zahlenbeispiel behandelt den Fall der Einatmung eines Giftes. Die Konzentration in der Luft ist mit $c_G = 1 \text{ mol. E./L.}$ angenommen worden, die „nutzbare“ Ventilationsgröße der Atmung mit $I = 500 \text{ L/h.}$, entsprechend dem physiologischen Durchschnittswert beim Menschen. Die Blutstromstärke in der Lunge ist der gesamte kreisende Blutstrom $S_B = 270 \text{ L/h.}$ Das „fiktive“ Volumen des kreisenden Blutes betrage $V_B = 5 \text{ L.}$ Das „fiktive“ extrazelluläre Körpervolumen $V_A = 50 \text{ L/h.}$ Da es sich um einen leicht diffusiblen Stoff handeln soll, ist die Konstante für die Permeation des Giftes durch das Alveolarepithel mit $\delta_v' = 0,9$ nahe dem höchstmöglichen Wert 1 gewählt worden. Aus dem gleichen Grunde wurde auch für die den Übertritt des Giftes aus der Gefäßbahn in das Gewebe angegebene Konstante ein sehr hoher Wert angenommen, nämlich $\eta = 0,45$, da der Stoffaustausch hier zusätzlich in hohem Umfang durch Diffusion stattfindet, die der Ansatz nicht mitberücksichtigt. Die durchschnittliche

Bild 29. Zeitlicher Verlauf der Giftkonzentration im Gewebe c_A und im Blut c_1 nach Inhalation des Giftes. Kurvenverlauf bei der Ausscheidung nach dem Absetzen des Giftes punktiert (Vgl. Bild 22)



Blutstromstärke in den Geweben des Körpers (mit Ausnahme der besonders behandelten inneren Organe) ist wieder mit $S_1 = 220 \text{ L/h}$ angesetzt worden. Die Zeitkonstante der Entgiftung im Gewebe betrage $T_A = 10 \text{ h}$, ebenso niedrig ist die Giftauusscheidung im Harn angenommen worden, bei $S_8 (1-\gamma) = 1 \text{ L/h}$. Der Quotient für die Verteilung des Giftes zwischen der Luft und der wäßrigen Phase des Blutes bei 37° betrage $q = 10$, entspricht also dem des Chloroforms. Damit liefert die Rechnung für die Kehrwerte der Zeitkonstanten $\frac{1}{T_1} = 31,35 \text{ } ^1/\text{h}$ und für $\frac{1}{T_2} = 0,75 \text{ } ^1/\text{h}$. Die „Bestimmungsgrößen“ für die Berechnung der im Gewebe vorhandenen Giftkonzentration c_A betragen $A_4 = 0,208$, $A_5 = -8,728$ und $A_6 = 8,52 \text{ mol. E./L.}$ Für die im Blute herrschende Giftkonzentration ergeben sich $B_4 = -3,05$, $B_5 = -5,89$ und $B_6 = 8,94 \text{ mol. E./L.}$ Die Konzentration des Giftes strebt einem Endwert nach eingetretenem Gleichgewicht zu, der gemäß Gl. (127) bei $t = \infty$ für $c_A = 8,52 \text{ mol. E./L.}$ beträgt und nach Gl. (138) für $c_1 = 8,94 \text{ mol. E./L.}$ gegenüber dem bei unbehinderter Permeation und fehlender Entgiftung und Ausscheidung im Gleichgewicht auftretenden Wert von $q c_G = 10 \text{ mol. E./L.}$

Der berechnete Kurvenverlauf für c_A und c_1 ist im Bild 29 dargestellt. Danach stellt sich der Endwert, also das Konzentrationsgleichgewicht, trotz der fast maximal angenommenen Permeabilitätsgröße erst nach etwa 6 Std. vollständig ein. $\frac{2}{3}$ des Endwertes werden nach $1\frac{1}{2}$ Std. erreicht. Der vollständige Konzentrationsausgleich erfolgt also auffällig langsam. Da die

Ausscheidung des Giftes durch die Lunge nach Abschnitt 10 die einfache Umkehrung der Resorption darstellt, geht sie ebenso langsam. Diese Ergebnisse entsprechen den z. B. beim Chloroform gemachten Erfahrungen. Es ist indessen zu beachten, daß der Konzentrationsausgleich durch freie Diffusion hier nur behelfsmäßig berücksichtigt wurde.

Der scheinbare Widerspruch zu der Erfahrung, daß die Inhalation eines Giftes durch die Lunge so schnell zur Wirkung führen kann wie seine intravenöse Injektion, besteht in Wirklichkeit nicht. Wenn nämlich die gleiche Giftdosis bei der Inhalation auf dieselbe kurze Zeit massiert, also in so hoher Konzentration und restlos appliziert wird, wie dies bei der Injektion geschieht, tritt der Effekt beliebig schnell ein. Würde man umgekehrt bei der intravenösen Gabe das Gift in einer Konzentration infundieren, die gerade groß genug ist, um bei Eintritt des Gleichgewichts die Wirkung herbeizuführen, so müßte diese „Dauerinfusion“ ebenfalls über Stunden gehen. Die Konzentration des Giftes bei der Resorption spielt stets eine entscheidende Rolle. Dasselbe war auch bei der oralen Gabe der Fall.

14. Der Konzentrationsablauf in einem „speziellen Organ“.

Die Abschnitte 9 bis 13 hatten zum Ziel, eine Übersicht über die Giftverteilung im ganzen Körper und über den zeitlichen Verlauf der Giftkonzentration im Blut, Gewebe und Harn zu geben. Die dabei gewonnenen Werte für die Giftkonzentration im Gewebe stellen naturgemäß nur einen Durchschnitt für den ganzen Organismus dar. Es ist nun oft der Fall, daß die Wirkung eines Pharmakons ihren Schwerpunkt in einem speziellen Organ hat und daß gerade hier die Eigenschaften, die das Giftbindungs- und Entgiftungsvermögen bestimmen, andere sind, wie sie für den Durchschnitt des Körpers gelten. Das Studium der Beziehungen zwischen der Konzentration und Wirkung eines Pharmakons setzt nun aber die Kenntnis seiner Konzentration am Wirkungsort voraus. Deshalb ist es notwendig, den Fall des Konzentrationsablaufs im Gewebe eines „speziellen Organs“ für sich zu untersuchen.

Bei den bisher durchgeführten Berechnungen konnte ein solches „spezielles Organ“ nicht von vornherein mitberücksichtigt werden, weil damit mindestens noch ein dritter Differentialquotient hinzugekommen wäre. Es ist aber möglich, den für den ganzen Körper berechneten Konzentrationsablauf im Blut als Grundlage für eine weitere Berechnung des zeitlichen Verlaufs der Giftkonzentration in einem „speziellen Organ“ zu benutzen, wenn die Voraussetzung gemacht werden kann, daß das Giftbindungsvermögen des speziellen Organs gegenüber dem des ganzen übrigen Organismus so klein ist, daß die durch seine Einschaltung sich ergebenden Rückwirkungen auf die Konzentrationsabläufe im ganzen Körper vernachlässigt werden können. Wir denken uns also das betrachtete „spezielle Organ“ von einem Blute durchströmt, dessen Giftkonzentration nach einem der hier entwickelten Ansätze bereits berechnet wurde und bekannt ist.

a) Der Konzentrationsablauf im extrazellulären Raum des Gewebes.

Die Blutstromstärke im betrachteten speziellen Organ sei S_M , die Konzentration des Giftes im arteriellen Blut c_i und die im venösen Ausstrom aus dem speziellen Gewebe c_a . Für die Bezeichnungen gelten wieder die im Abschnitt 1 gegebenen allgemeinen Definitionen. Es bedeuten also die Konzentrationen c (mit Index), die für den Stoffaustausch maßgebenden Konzentrationen des Giftes in echter Lösung und demgemäß V bzw. S die „fiktiven“ Volumen bzw. Stromstärken.

Der Vorgang des Stoffaustausches ist derselbe, wie er im Abschnitt 1 b geschildert wurde. Bezeichnen wir die durchschnittliche Konzentration des Giftes in der Gewebsflüssigkeit mit c_M , so ist die vom Gewebe aufgenommene Giftmenge entsprechend der „Konzentrationsgleichung“ (19)

$$S_M (c_1 - c_0) = 2 \eta_M S_M (c_1 - c_M). \quad (176)$$

Dadurch ändert sich die im Gewebe des speziellen Organs mit dem gesamten „fiktiven“ giftbindenden Volumen V_M extrazellulär herrschende Giftkonzentration c_M in der Zeiteinheit dt um den Betrag $V_M \frac{dc_M}{dt}$. Gleichzeitig wird von der im Gewebe vorhandenen Giftmenge $V_M c_M$ ein Bruchteil entgiftet, der durch den Kehrwert der Zeitkonstante T_M angegeben wird. Damit ist analog Gl. (81)

$$2 \eta_M S_M (c_1 - c_M) = V_M \frac{dc_M}{dt} + \frac{V_M}{T_M} c_M. \quad (177)$$

Nach Division durch $2 \eta_M S_M$ und Einführen der Abkürzung

$$T_m = \frac{V_M}{2 \eta_M S_M} \quad (178)$$

wird

$$c_1 = T_m \frac{dc_M}{dt} + \left(1 + \frac{T_m}{T_M}\right) c_M. \quad (179)$$

Für die Konzentration des Giftes im Blut kann man nun in allen betrachteten Fällen gemäß Gl. (105), (138), (149) und (163) die allgemeine Formel benutzen

$$c_1 = B_I e^{-\frac{t}{T_1}} + B_{II} e^{-\frac{t}{T_2}} + B_{III} e^{-\frac{t}{T_x}}. \quad (180)$$

Dabei bedeutet T_x eine bestimmte, von der betreffenden Applikationsart abhängige dritte Zeitkonstante. Geht man mit der Gl. (180) in die Gl. (179) ein, so entsteht eine Gleichung, die man durch den Ansatz

$$c_M = M_I e^{-\frac{t}{T_1}} + M_{II} e^{-\frac{t}{T_2}} + M_{III} e^{-\frac{t}{T_x}} + M_{IV} e^{-\frac{t}{T_y}} \quad (181)$$

lösen kann.

Durch Gleichsetzen der Ausdrücke mit gleichen e-Funktionen erhält man

$$M_I = \frac{B_I}{1 + \frac{T_m}{T_M} - \frac{T_m}{T_1}} \quad (182)$$

$$M_{II} = \frac{B_{II}}{1 + \frac{T_m}{T_M} - \frac{T_m}{T_2}} \quad (183)$$

$$M_{III} = \frac{B_{III}}{1 + \frac{T_m}{T_M} - \frac{T_m}{T_x}} \quad (184)$$

und

$$\frac{1}{T_y} = \frac{1}{T_m} + \frac{1}{T_M}. \quad (185)$$

Der Koeffizient M_{IV} folgt aus der Anfangsbedingung, daß für $t = 0$

$$c_M = 0 \quad (186)$$

ist, zu

$$M_{IV} = -(M_I + M_{II} + M_{III}). \quad (187)$$

Damit sind die Bestimmungsgrößen in Gl. (181) gegeben.

Der im extrazellulären Gewebsraum des speziellen Organs vorhandene Gesamtgehalt g_M des Giftes kann nach Gl. (3) berechnet werden, wobei er entweder auf das „wirkliche“ Volumen V_M' der Gewebsflüssigkeit oder auf das „wirkliche“ Volumen V_O' des speziellen Organs bezogen werden kann.

b) Der Konzentrationsablauf in den Zellen.

Der Fall des „speziellen Organs“ erlaubt unter den gemachten Voraussetzungen weiter, auch den Konzentrationsablauf des Giftes in den Zellen zu berechnen, wenn angenommen wird, daß die für die extrazellulären Gewebsräume des ganzen Körpers berechnete Durchschnittskonzentration c_A auch im extrazellulären Raum des „speziellen Organs“ herrscht. Damit erhält man eine Möglichkeit, den Konzentrationsablauf im Zellinnern mit dem in den interstitiellen Räumen zu vergleichen. Hierbei interessiert vor allem die Frage, wie sich die beiden Konzentrationen in Abhängigkeit von der Permeabilität der Zellgrenzschichten quantitativ und in ihrem zeitlichen Verlauf zueinander verhalten.

Der Ansatz für die Berechnung des Gifteintritts in das Zellinnere ist durch die Gl. (25) gegeben. Sie lautet

$$pF (c_A - c_Z) = V_Z \frac{dc_Z}{dt} + \frac{V_Z}{T_Z} c_Z. \quad (25)$$

Nach Division durch pF und Einführen der Abkürzung

$$\frac{V_Z}{pF} = T_z \quad (188)$$

ergibt die Gl. (25)

$$c_A = T_z \frac{dc_Z}{dt} + \left(1 + \frac{T_z}{T_Z}\right) c_Z. \quad (189)$$

In die Gl. (189) wird nun c_A eingesetzt, das aus den Berechnungen in den Abschnitten 9 bis 13 für die verschiedenen Applikationsarten bekannt ist. Die allgemeine Form der Gleichung für c_A lautet nach Gl. (91)

$$c_A = A_I e^{-\frac{t}{T_1}} + A_{II} e^{-\frac{t}{T_2}} + A_{III} e^{-\frac{t}{T_X}}. \quad (190)$$

T_X ist wieder eine bestimmte dritte Zeitkonstante, die von der Applikationsart abhängt. Die Gl. (190) entspricht in der Form völlig der Gl. (105) für c_I . Nach Integration folgt die Gleichung für die Konzentration eines Giftes im Zellinnern eines speziellen Organs

$$c_Z = Z_I e^{-\frac{t}{T_1}} + Z_{II} e^{-\frac{t}{T_2}} + Z_{III} e^{-\frac{t}{T_X}} + Z_{IV} e^{-\frac{t}{T_Y'}}. \quad (191)$$

Hierbei bedeuten entsprechend den Gl. (119) bis (121)

$$Z_I = \frac{A_I}{1 + \frac{T_z}{T_Z} - \frac{T_z}{T_1}} \quad (192)$$

$$Z_{II} = \frac{A_{II}}{1 + \frac{T_z}{T_Z} - \frac{T_z}{T_2}} \quad (193)$$

$$Z_{III} = \frac{A_{III}}{1 + \frac{T_z}{T_Z} - \frac{T_z}{T_X}} \quad (194)$$

$$Z_{IV} = -(Z_I + Z_{II} + Z_{III}) \quad (195)$$

und es ist entsprechend Gl. (185)

$$\frac{1}{T_y'} = \frac{1}{T_z} + \frac{1}{T_z}. \quad (196)$$

Soll die gefundene „echte“ Konzentration c_z auf das „wirkliche“ Volumen V_z' des Zellraumes bzw. auf das „wirkliche“ Gesamtvolumen V_0 des speziellen Organs bezogen werden, so läßt sich dieser Gesamtgehalt g_z nach Gl. (3) berechnen.

Da den Gl. (180) und (190) die allgemeine Form der Gl. (115) zugrunde liegt, gelten die daraus abgeleiteten Folgerungen auch hier, d. h. die Höhe der Kurven von c_M und c_z ist proportional der Dosis D.

c) Zahlenbeispiele für das „spezielle Organ“.

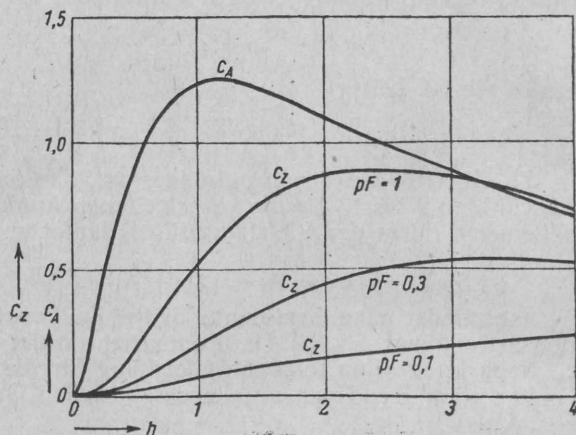
Im folgenden Zahlenbeispiel ist der Konzentrationsablauf für c_A im ganzen Körper nach oraler Gabe, wie er sich im Abschnitt 13 ergab, zugrunde gelegt worden. Danach wurde dann die Giftkonzentration c_z im Zellinnern des „speziellen Organs“ berechnet, und zwar für drei verschiedene Werte der Permeabilität, nämlich für $pF = 1$ L/h bzw. 0,3 und 0,1 L/h. Das Gesamtvolumen der Zellen im „speziellen Organ“ ist mit $V_z = 1$ L angenommen worden und die Zeitkonstante der hier stattfindenden Entgiftung mit $T_z = 6$ h, also ebenso groß wie T_A im zugrunde gelegten Zahlenbeispiel.

Bild 30. Zeitlicher Verlauf der Giftkonzentration c_z im Zellinnern für ein „spezielles Organ“. Zahlenbeispiele für 3 verschiedene Permeabilitätswerte $pF=1$, 0,3 u. 0,1 L/h

Zum Vergleich: Kurve der Giftkonzentration c_A im extrazellulären Raum

Ordinate: Konzentration mol. E/L

Abszisse: Zeit in Stunden



Die Ergebnisse für den zeitlichen Verlauf der Giftkonzentration c_z in den Zellen sind im Bild 30 wiedergegeben und der Kurve für die Giftkonzentration c_A im extrazellulären Raum gegenübergestellt.

Den auf das „wirkliche“ Volumen z. B. des zellulären Raumes V_z' bezogenen Gesamtgehalt g_z erhält man aus c_z nach Gl. (3) zu

$$g_z = \frac{V_z}{V_z'} c_z. \quad (3)$$

Dasselbe gilt für g_A . Die im Bild 30 wiedergegebenen Kurven gelten also auch für die Gesamtgehalte, wenn der Ordinatenmaßstab für c_z mit dem zugehörigen „Teilungskoeffizienten“ $\frac{V_z}{V_z'}$ und der für c_A mit $\frac{V_A}{V_A'}$ multipliziert wird. Bei dem durchgeführten Zahlenbeispiel war $V_z = V_z'$, der „Teilungskoeffizient“ ist also gleich 1 angenommen worden. Ist das „fiktive“ Volumen vom „wirklichen“ Volumen verschieden, so ergeben sich natur-

gemäß entsprechende Rückwirkungen auf alle Konzentrationsabläufe, denn die Größe der Volumina hat nach den Rechnungen im Abschnitt 9 u. ff. einen starken Einfluß auf den zeitlichen Ablauf der Kurven. Diese Rückwirkungen konnten bei der hier durchgeführten vereinfachten Rechnung nicht berücksichtigt werden, wohl aber ist das durch die im Abschnitt 16 zu besprechende elektrische Apparatur möglich.

Grundsätzlich liegen folgende Verhältnisse vor. Je größer der „Giftbindungskoeffizient“ $\frac{V_z}{V_z'}$ ist, um so höher liegt zwar der Gesamtgehalt g_z über der „echten“ Konzentration c_z , aber die relativ begrenzte Löslichkeit des Giftes in der für den Stoffaustausch maßgebenden Gewebsflüssigkeit wirkt hemmend und verzögernd auf die Giftaufnahme durch die Zellen, oder anders ausgedrückt, die hohe giftbindende Kapazität V_z der Zellen hemmt und verzögert den Konzentrationsanstieg des Giftes in den Zellen um so mehr, je größer das „fiktive“ Volumen V_z ist (vgl. Seite 558).

Die drei abgebildeten Kurven für c_z zeigen den Einfluß der Permeabilität (pF) auf den Konzentrationsablauf im Zellinnern für 3 verschiedene Werte von pF. Ein pF = 1 L/h dürfte für 1 L Zellvolumen wohl den größten vorkommenden Wert darstellen, wie er etwa für schnell diffundierende Gase in Rechnung zu stellen ist. Für die meisten Pharmaka, die relativ langsam diffundieren, kommen Werte in Frage, die unterhalb 0,3 oder gar unter 0,1 L/h je L Zellvolumen liegen.

Der Einfluß der begrenzten Permeabilität erstreckt sich sowohl auf den zeitlichen Verlauf der Kurve von c_z als auch auf ihre relative Höhe. Das Bild 30 zeigt, wie das Maximum der intrazellulär erreichten Giftkonzentration c_z nach Maßgabe der begrenzten Permeabilität der Zellgrenzschichten sowohl hinsichtlich seiner Höhe als auch zeitlich hinter dem der extrazellulär herrschenden Giftkonzentration c_a zurückbleibt. Die für eine interessierende Wirkung erforderliche definierte Giftkonzentration (z. B. 0,5 mol. E im Liter) wird also im Zellinnern im allgemeinen erst erheblich später erreicht als in der Gewebsflüssigkeit. In dem hier behandelten Zahlenspiel ist selbst bei Annahme des sehr hohen Permeabilitätswertes von pF = 1 L/h dazu etwa die vierfache Zeit notwendig und bei pF = 0,3 L/h sogar fast die zehnfache (vgl. Seite 558).

Pharmaka, deren Wirkungsmaximum schon nach weniger als einer Stunde bei oraler Gabe beobachtet wird, obwohl ihre Permeabilitätskonstante pF kleiner als 1 L/h ist, wie es für sehr viele Gifte zutrifft (z. B. Alkaloide), können deshalb den entscheidenden Angriffspunkt ihrer Wirkung nicht im Zellinnern der Organe haben, sondern nur an den Zellgrenzflächen, wenn nicht im Gefäßsystem.

15. Der Konzentrationsablauf eines Giftes im Gewebe nach wiederholter Applikation.

Die therapeutische Anwendung von Giften erfolgt nun in der Regel so, daß eine bestimmte Dosis nicht nur einmal, sondern in regelmäßigen Abständen wiederholt gegeben wird. Hierbei kann nun der Fall eintreten, daß der Giftstoff der vorangegangenen Applikationen noch nicht vollständig ausgeschieden und entgiftet ist, wenn die nächste Dosis gegeben wird. Diese Verhältnisse sind in der Abb. 31 schematisch wiedergegeben. So kommt es zu einer „Kumulation“ des Giftes. In ähnlicher Weise kann es zu einer Kumulation der Wirkung kommen, wenn trotz praktisch vollständiger Ausscheidung des Giftes die Wirkung der vorangegangenen Dosis in dem Zeitpunkt noch nicht abgeklungen ist, in dem die nächste Dosis gegeben wird usf. Diese Form wird als „dynamische Kumulation“ bezeichnet.

Das Schema der Abb. 31 trifft auch hierfür zu, wenn wir nach der Ordinate nicht die Giftkonzentration C , sondern die Wirkung W auftragen. Auch die hier entwickelten Vorstellungen gelten grundsätzlich für beide Formen der Kumulation, auf die wir übrigens im Teil B unserer Arbeit noch zurückkommen werden.

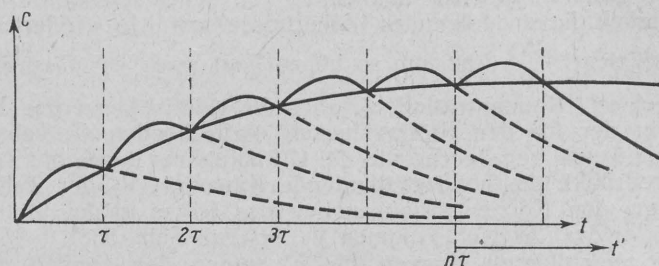


Bild 31. Schema der zeitlichen Konzentrationsverläufe für ein kumulierendes Gift (Erklärung im Text)

Die Kenntnis des Konzentrationsablaufs bei chemischer Kumulation scheint uns für allgemeine therapeutische Überlegungen Interesse zu verdienen. Wenn z. B. die Applikation der Einzeldosen erst erfolgt, nachdem die Ausscheidung und Entgiftung der vorangegangenen Gabe praktisch beendet ist, so wiederholt sich naturgemäß jedesmal der ganze typische Konzentrationsablauf der Einzeldosis. Der Organismus wird also regelmäßig von Wirkungsstößen getroffen, die um so brüsker sind, je steiler die Konzentrationskurve des Pharmakons verläuft. Derartige Stöße sind jedoch nur in ganz wenigen Fällen wirklich beabsichtigt. Meist wird es das therapeutische Ziel sein, den kranken Organismus oder ein Organ unter einer möglichst gleichbleibenden Arzneiwirkung zu halten, die den physiologischen Ablauf der Funktionen weniger stört. Das ist aber nur durch eine sinnvolle Ausnutzung der Kumulation möglich (z. B. *Digitalis*). Darum ist es notwendig, präzise allgemeine, also theoretische Vorstellungen auf diesem Gebiet zu entwickeln, wie es andererseits das Ziel sein muß, für jedes therapeutisch wichtige Pharmakon diejenigen speziellen Daten zu kennen, die seinen Konzentrations- und Wirkungsablauf im menschlichen Körper bestimmen.

Die Konzentration des Giftes, dessen zeitlichen Verlauf wir betrachten, sei c . Nach den in den Abschnitten 9 bis 12 durchgeführten Rechnungen hat die Formel für den Konzentrationsablauf im Gewebe nach den Gl. (115) sowie (180) und (190) bei einmaliger Gabe die allgemeine Form

$$c_0(t) = A_I e^{-\frac{t}{T_1}} + A_{II} e^{-\frac{t}{T_2}} + A_{III} e^{-\frac{t}{T_x}}. \quad (197)$$

Hierin bedeutet T_x wieder eine dritte Zeitkonstante, die von der Applikationsart abhängt. Erfolgt nun die nächste Gabe jeweils um die Zeit τ später als die vorangegangene, so ist das für den Konzentrationsablauf z. B. nach der zweiten Gabe gültige

$$t_1 = t - \tau \quad (198)$$

usf. Damit wird die Gleichung für den Konzentrationsablauf nach der zweiten Gabe, der bei $t - \tau$ beginnt,

$$c_1(t) = A_I e^{-\frac{t-\tau}{T_1}} + A_{II} e^{-\frac{t-\tau}{T_2}} + A_{III} e^{-\frac{t-\tau}{T_x}} = c_0(t - \tau) \quad (199)$$

bzw. die für den dritten Konzentrationsablauf

$$c_2(t) = c_0(t - 2\tau) \quad (200)$$

und für den $n + 1$ ten Konzentrationsablauf

$$c_n(t) = c_0(t - n\tau). \quad (201)$$

Damit wird die Konzentration für Zeitpunkte $t > n\tau$

$$c = c_0(t) + c_0(t - \tau) + c_0(t - 2\tau) + \dots + c_0(t - n\tau). \quad (202)$$

Ist ν die Reihe der ganzen Zahlen von 0 bis n , so ist

$$c = \sum_{\nu=0}^n c_0(t - \nu\tau) \quad (203)$$

und mit Gl. (197)

$$c = \sum_0^n A_I e^{-\frac{t - \nu\tau}{T_1}} + \sum_0^n A_{II} e^{-\frac{t - \nu\tau}{T_2}} + \sum_0^n A_{III} e^{-\frac{t - \nu\tau}{T_x}} \quad (204)$$

oder

$$c = A_I e^{-\frac{t}{T_1}} \sum_0^n e^{\frac{\nu\tau}{T_1}} + A_{II} e^{-\frac{t}{T_2}} \sum_0^n e^{\frac{\nu\tau}{T_2}} + A_{III} e^{-\frac{t}{T_x}} \sum_0^n e^{\frac{\nu\tau}{T_x}}. \quad (205)$$

Die Summe der geometrischen Reihen ist

$$\sum_0^n e^{\frac{\nu\tau}{T}} = \frac{1 - e^{\frac{\tau(n+1)}{T}}}{1 - e^{\frac{\tau}{T}}}. \quad (206)$$

In Gl. (204) eingesetzt wird

$$c = A_I e^{-\frac{t}{T_1}} \frac{1 - e^{\frac{\tau(n+1)}{T_1}}}{1 - e^{\frac{\tau}{T_1}}} + A_{II} e^{-\frac{t}{T_2}} \frac{1 - e^{\frac{\tau(n+1)}{T_2}}}{1 - e^{\frac{\tau}{T_2}}} + A_{III} e^{-\frac{t}{T_x}} \frac{1 - e^{\frac{\tau(n+1)}{T_x}}}{1 - e^{\frac{\tau}{T_x}}}. \quad (207)$$

Bezeichnet man bei n -facher Wiederholung der Dosis die Zeit vom Zeitpunkt $t = n\tau$ ab mit t' , so ist

$$t = n\tau + t', \quad (208)$$

wie aus dem Bild 31 und 32 hervorgeht. Damit wird

$$e^{-\frac{t}{T}} = e^{-\frac{n\tau}{T}} \cdot e^{-\frac{t'}{T}} \quad (209)$$

und Gl. (209) in (207) eingesetzt und ergibt

$$c = A_I e^{-\frac{t'}{T_1}} \frac{e^{-\frac{n\tau}{T_1}} - e^{-\frac{\tau}{T_1}}}{1 - e^{-\frac{\tau}{T_1}}} + A_{II} e^{-\frac{t'}{T_2}} \frac{e^{-\frac{n\tau}{T_2}} - e^{-\frac{\tau}{T_2}}}{1 - e^{-\frac{\tau}{T_2}}} + A_{III} e^{-\frac{t'}{T_x}} \frac{e^{-\frac{n\tau}{T_x}} - e^{-\frac{\tau}{T_x}}}{1 - e^{-\frac{\tau}{T_x}}}. \quad (210)$$

Mit den Abkürzungen

$$A'_I = \frac{A_I}{e^{\frac{\tau}{T_1}} - 1} \left(e^{\frac{\tau}{T_1}} - e^{-\frac{n\tau}{T_1}} \right) \quad (211)$$

$$A'_{II} = \frac{A_{II}}{e^{\frac{\tau}{T_2}} - 1} \left(e^{\frac{\tau}{T_2}} - e^{-\frac{n\tau}{T_2}} \right) \quad (212)$$

und

$$A'_{III} = \frac{A_{III}}{e^{\frac{\tau}{T_x}} - 1} \left(e^{\frac{\tau}{T_x}} - e^{-\frac{n\tau}{T_x}} \right) \quad (213)$$

gewinnt Gl. (210) die allgemeine Form der Konzentrationsgleichung für die wiederholte Applikation

$$c = A'_I e^{-\frac{t'}{T_1}} + A'_{II} e^{-\frac{t'}{T_2}} + A'_{III} e^{-\frac{t'}{T_x}}. \quad (214)$$

Der im Augenblick der nächsten Applikation jeweils noch vorhandene „Kumulationsrest“ c_{Rest} ist, da in diesem Augenblick $t' = 0$ ist,

$$c_{\text{Rest}} = A'_I + A'_{II} + A'_{III}. \quad (215)$$

Wie die Bilder 31 und 32 erkennen lassen, stellt sich die Höhe des „Kumulationsrestes“ bei regelmäßig wiederholter Gabe schließlich auf einen Grenzwert ein, sofern nicht gleichzeitig irreversible Prozesse ausgelöst werden, die sich summieren und zu sog. „ct-Giften“ führen (vgl. Abschnitt 19).

Zur Berechnung des höchstmöglichen Kumulationswertes bei konstanter Dosierung und konstantem Zeitabstand der Einzelgaben setzen

wir $n = \infty$. Damit wird $e^{-\frac{n}{T}} = 0$ und für diesen Fall

$$A' = A e^{\frac{\tau}{T}} \frac{1}{e^{\frac{\tau}{T}} - 1} = \frac{A}{1 - e^{-\frac{\tau}{T}}}. \quad (216)$$

Hieraus ergibt sich die Gleichung für den Kumulationshöchstwert

$$c_{\text{Rest Max.}} = \frac{A_I}{1 - e^{-\frac{\tau}{T_1}}} + \frac{A_{II}}{1 - e^{-\frac{\tau}{T_2}}} + \frac{A_{III}}{1 - e^{-\frac{\tau}{T_x}}}. \quad (217)$$

Der zeitliche Abstand der Einzeldosen τ beträgt fast immer wenigstens mehrere Stunden, während die erste allgemeine Zeitkonstante T_1 und auch die spezielle Zeitkonstante T_x selbst bei oraler Gabe meist sogar sehr weit unter dem Wert 1 h liegen, wie die Zahlenbeispiele im Abschnitt 13 zeigen.

Infolgedessen werden die positiven Potenzen $e^{\frac{\tau}{T_1}}$ und $e^{\frac{\tau}{T_x}}$ sehr groß gegen 1, die negativen Potenzen dagegen sehr klein gegen 1. Der Wert der Abkürzungen in Gl. (211) und (213) vereinfacht sich damit zu

$$A'_I = A_I \quad (218)$$

und

$$A'_{III} = A_{III} \quad (219)$$

und die Konzentrationsgleichung (214) zu

$$c = A_I e^{-\frac{t'}{T_1}} + A'_{II} e^{-\frac{t'}{T_2}} + A_{III} e^{-\frac{t'}{T_x}}, \quad (220)$$

weiter die Gl. (215) für den Kumulationsrest zu

$$c_{\text{Rest}} = A_I + A'_{II} + A_{III} \quad (221)$$

und schließlich die Gl. (217) für das Kumulationsmaximum zu

$$c_{\text{Rest Max.}} = A_I + \frac{A_{II}}{1 - e^{-\frac{\tau}{T_2}}} + A_{III}. \quad (222)$$

Da die zugrunde liegende Gl. (197) sich von der allgemeinen Gl. (115) ableitet, gelten die aus ihr sich ergebenden Folgerungen auch hier, d. h. die Höhe der Konzentrationskurven ist proportional der gegebenen Dosis D.

Zahlenbeispiel.

Die für den Fall der wiederholten oralen Gabe erhaltenen allgemeinen Ergebnisse sollen nun in einem Zahlenbeispiel angewendet werden. Dafür werden die im Abschnitt 13 angenommenen Werte zugrunde gelegt, und zwar für den Fall der oralen Applikation. Um den kumulierenden Cha-

rakter des Giftes zu betonen, ist hier jedoch keine Entgiftung im Gewebe angenommen worden, also $T_A = \infty$, so daß nur eine allerdings erhebliche Ausscheidung im Harn statthat. Es bleiben folgende Werte bestehen: $V_A = 50 \text{ L}$, $V_B = 5 \text{ L}$, $V_D = 0,2 \text{ L}$, $2\eta S_1 = 44 \text{ L/h}$, $\delta_D S_2 = 0,45 \text{ L/h}$ und $S_8 (1-\gamma) = 5 \text{ L/h}$. Die Zeitkonstante für die Resorption im Darm bleibt $T_d = 0,445 \text{ h}$, ebenso die erste allgemeine Zeitkonstante $T_1 = 0,0935 \text{ h}$. Dagegen vergrößert sich die zweite Zeitkonstante durch die fehlende Entgiftung zu $T_2 = 11,1 \text{ h}$. Der zeitliche Abstand der Einzeldosen ist mit $\tau = 8 \text{ h}$ angenommen worden, die Dosis wieder mit 100 E .

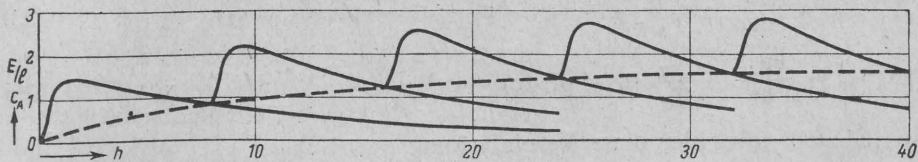


Bild. 32. Kumulation der Giftkonzentration im Gewebe nach wiederholter Gabe (Zahlenbeispiel)

Mit diesen Zahlen liefert die Rechnung für $\frac{\tau}{T_d} = 17,98$ und für $\frac{\tau}{T_1} = 85,5$, also so hohe Werte, daß die in den Gl. (220), (221) und (222) berücksichtigte Vereinfachung durchaus berechtigt ist. Dagegen wird $e^{\frac{\tau}{T_2}} = 2,054$ und $e^{-\frac{\tau}{T_2}} = 0,487$. Für die großen Konstanten ergeben sich folgende Zahlen $A_I = 0,4415$, $A_{II} = 1,733$ und $A_{III} = -2,1745 \frac{\text{mol. E.}}{\text{L}}$. Damit liefert die Gl. (222) das Kumulationsmaximum im Gewebe zu $1,65 \frac{\text{mol. E.}}{\text{L}}$. Der zeitliche Verlauf der einzelnen Kumulationskurven dieses Zahlenbeispiels ist in dem Bild 32 dargestellt. Obwohl hier ein Gift angenommen ist, dessen Konzentration im Gewebe innerhalb von 24 Std. vom Höchstwert $c_A = 1,44 \text{ E/L}$ auf den Wert $0,2 \text{ E/L}$ sinkt, also zu 84% ausgeschieden wird, und obwohl die Gabe nur dreimal täglich wiederholt wird, tritt doch schon eine erhebliche Kumulation auf.

Die Bilder 31 und 32 zeigen weiter, daß der Abfall der Kurven um so steiler verläuft, je größer der Kumulationsrest ist. Bei Unterbrechung der Giftzufuhr kann er also schnell abnehmen. Das ist bei jeder beabsichtigten Kumulation (Digitalis) und bei jeder länger dauernden Therapie (Chemotherapie) zu beachten.

16. Elektrisches Ersatzbild.

Die Form der Gleichungen, die sich in den vorigen Abschnitten ergeben haben, legt es nahe, einen dem betrachteten System analogen elektrischen Stromkreis zu suchen. Die „Kontinuitätsgleichungen“ und die „Verteilungsgleichungen“ des Giftstromes entsprechen den Kontinuitätsgleichungen elektrischer Ströme („Knotengleichungen“). Werden dementsprechend die Konzentrationen c eines Pharmakons elektrischen Spannungen u analog gesetzt, so stellen die Konzentrationsgleichungen „Maschengleichungen“ elektrischer Stromkreise dar. Der in einem Volumen V gespeicherte Giftstrom $V \frac{dc}{dt}$ entspricht dem elektrischen Strom $C \frac{du}{dt}$ in einem Kondensator mit der Kapazität C .

a) Modell für die enterale Resorption.

Die Gestalt der analogen Stromkreise kann man leicht aus den Grundgleichungen für die betrachteten Resorptionsvorgänge im Körper ableiten. Diese werden zunächst nochmals für den Fall der oralen Applikation zusammengestellt, wobei vorläufig die Leber unberücksichtigt bleibe.

$$V_D \frac{dc_D}{dt} + \frac{V_D}{T_D} c_D = \delta_D S_2 (c_1 - c_D) \quad (39)$$

$$V_A \frac{dc_A}{dt} + \frac{V_A}{T_A} c_A = 2\eta S_1 (c_1 - c_A) - pF (c_A - c_Z) \quad (23)$$

$$V_Z \frac{dc_Z}{dt} + \frac{V_Z}{T_Z} c_Z = pF (c_A - c_Z) \quad (25)$$

aus Gl. (80) folgt hier ohne Vereinfachung

$$V_B \frac{dc_1}{dt} + S_8 (1 - \gamma) c_1 = -\delta_D S_2 (c_1 - c_D) - 2\eta S_1 (c_1 - c_A). \quad (223)$$

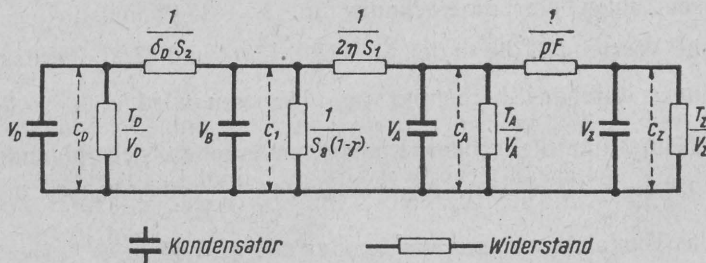


Bild 33. Elektrisches Ersatzschema für den Giftstrom bei oraler Aufnahme ohne Berücksichtigung der Leber und der Lunge

Das zugehörige elektrische Ersatzbild ist im Bild 33 dargestellt. Die an die Kondensatoren geschriebenen Werte der Volumina entsprechen den Kapazitätswerten. Die an die Widerstände geschriebenen Werte entsprechen elektrischen Widerstandswerten; es sind die „Giftstromwiderstände“. An Hand des Ersatzbildes kann man sich leicht davon überzeugen, daß die oben zusammengestellten Gleichungen vollständig durch das Ersatzbild erfüllt sind. Die Ströme in den einzelnen Zweigen entsprechen den Giftstromstärken. So ist z. B. der Strom in dem Widerstand $\frac{1}{S_8 (1 - \gamma)}$ nach dem Ohm'schen Gesetz

$$\frac{c_1}{\frac{1}{S_8 (1 - \gamma)}} = S_8 (1 - \gamma) c_1 = H c_H \quad (224)$$

die durch die Nieren weggeführte Giftstromstärke.

In der folgenden Tabelle sind die einander entsprechenden Größen zusammengestellt.

Es gibt im Prinzip noch eine zweite Analogie, bei der die Konzentrationen den elektrischen Stromstärken entsprechen; sie wird aber als wenig zweckmäßig und anschaulich hier nicht betrachtet.

Körper		Elektrisches Ersatzbild
Giftkonzentration	c	Spannung u
Giftstromstärke	$S c$	Stromstärke i
Giftmenge, Dosis	D	Elektrizitätsmenge $Q = \int i dt$
Giftstromwiderstand z. B. . .	$\frac{1}{\delta_p S}$	Widerstand R
Volumen	V	Kapazität C

b) Modell für die pulmonale Resorption.

Bei pulmonaler Resorption tritt zu den obigen Gleichungen noch die „Konzentrationsgleichung für die Lunge“

$$c_1 - c_s = \delta_p (q_p c_G - c_s). \quad (62)$$

Der in das Blut resorbierte Giftstrom ist

$$S_s (c_1 - c_s).$$

Berechnet man c_s aus Gl. (62) und setzt in die obenstehende Giftstromstärke ein, so wird diese

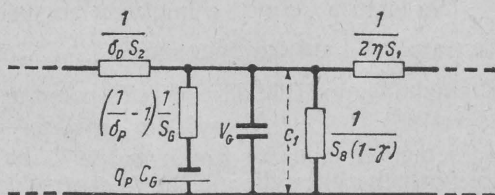
$$S_s \frac{\delta_p}{1 - \delta_p} (q_p c_G - c_1).$$

Dies kann gedeutet werden als Strom in einem Widerstand

$$\frac{1 - \delta_p}{\delta_p S_s} = \left(\frac{1}{\delta_p} - 1 \right) \frac{1}{S_s}, \quad (225)$$

Bild 34. Berücksichtigung der Lunge,

$q_p c_G$ = Gleichstromquelle mit $q_p c_G$ als elektromotorische Kraft



an dem die Spannung $q_p c_G - c_1$ wirkt. Danach ergibt sich das in Bild 34 dargestellte Ersatzbild. Es ist nur der hier interessierende Teil gezeichnet; die übrigen Elemente stimmen mit dem Bild 33 überein. Die EMK der die Lunge darstellenden Stromquelle ist $q_p c_G$, ihr „innerer Widerstand“ ist

$$\left(\frac{1}{\delta_p} - 1 \right) \frac{1}{S_s}.$$

Ist die Atemluft wieder frei von dem Giftstoff, dann ist $q_p c_G = 0$, der innere Widerstand liegt parallel zum Kondensator V_B und bewirkt einen zusätzlichen Verbrauch seiner Spannung c_1 , der die Giftausscheidung durch die Lunge darstellt. Diese wirkt also ähnlich wie eine vermehrte Ausscheidung durch die Nieren^{19a}. Das Ersatzbild berücksichtigt übrigens auch die Ausscheidung des Giftes durch den Darm und die im Darm stattfindende Entgiftung, die durch den Widerstand $\frac{T_D}{V_D}$ dargestellt wird.

c) Modell für ein „spezielles Organ“.

Die Verhältnisse in einem „speziellen Organ“ sind durch das Bild 35 veranschaulicht, das ebenfalls wieder nur den hier interessierenden Ausschnitt aus dem vollständigen Ersatzbild zeigt.

^{19a} Vgl. M. Clara, Zschr. mikr. anat. Forschg. 40, 147 (1936). „Übereinstimmung im Feinbau, der Entwicklung und in dem biologischen Verhalten zwischen Nierenglomerulus und Lungenalveolen.“

Das hier dargestellte Ersatzbild berücksichtigt im Gegensatz zu der im Abschnitt 14 durchgeführten Rechnung auch die Rückwirkungen, die der Übertritt des Giftes in das Zellinnere auf die andern Konzentrationsabläufe hat.

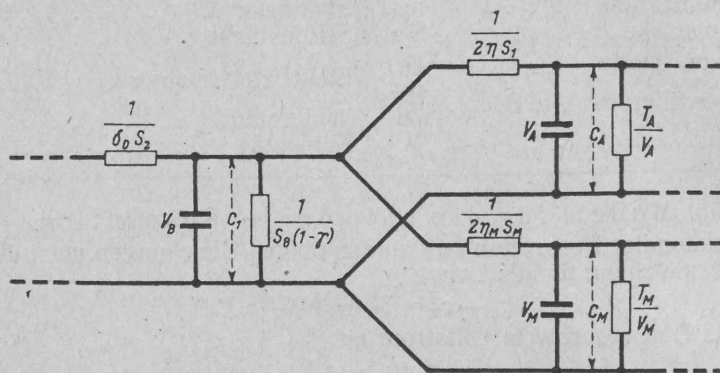


Bild 35. Ersatzschema für ein „spezielles“ Organ

d) Modell für die Verhältnisse nach Injektion des Giftes.

Die intravenöse Injektion entspricht einfach der Aufladung des Kondensators V_B auf die Spannung $\frac{D}{V_B}$. Bei subcutaner Injektion kann das Ersatzbild vom Bild 35 ebenfalls benutzt werden, wobei

$$V_M = V_S, \eta_M = \eta, S_M = S_7 \text{ und } c_M = c_a$$

zu setzen ist und der Kondensator V_S auf die Spannung c_s aufgeladen wird. Im übrigen gelten die gleichen Ersatzbilder.

e) Die Leber.

Die Berücksichtigung der Leberfunktion im Ersatzbild erweist sich als etwas komplizierter. Nach Gl. (34) ist

$$c_3 = c_1 + \delta_D (c_D - c_1), \quad (34)$$

und nach Bild 16 und Gl. (51) gilt für den durch die Lebervene abfließenden Giftstrom

$$(S_2 + S_3 + S_4) c_6 = S_2 (1 - 2\eta_{2L}) c_3 + S_3 (1 - 2\eta_{2L}) c_1 + S_4 (1 - 2\eta_{1L}) c_1 + 2\eta_{2L} (S_2 + S_3) c_{AL} + 2\eta_{1L} S_4 c_{AL}. \quad (226)$$

Der Einfachheit halber werde hier $\eta_{1L} = \eta_{1L}$ angenommen. Schließlich gilt für den in der Leber verbleibenden Giftstrom nach Gl. (52)

$$V_L \frac{dc_{AL}}{dt} + \frac{V_L}{T_L} c_{AL} + p_L F (c_{AL} - c_{ZL}) = S_2 c_3 + S_3 c_1 + S_4 c_1 - (S_2 + S_3 + S_4) c_6. \quad (227)$$

Aus der letzten Gleichung eliminieren wir c_3 und c_6 mit Hilfe von Gl. (34) und (226), da diese beiden Größen im Ersatzbild nicht vorkommen. Durch Einsetzen von c_3 aus Gl. (34) in (226) und (227) sowie von c_6 aus Gl. (226) in (227) ergibt sich

$$V_L \frac{dc_{AL}}{dt} + \frac{V_L}{T_L} c_{AL} + p_L F (c_{AL} - c_{ZL}) = 2\eta_{1L} (S_2 + S_3 + S_4) (c_1 - c_{AL}) + 2\eta_{1L} \delta_D S_2 (c_D - c_1). \quad (228)$$

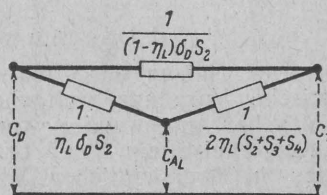
Diese Gleichung besagt, daß der in der Leber verbleibende Giftstrom, der dort zum Teil gespeichert, zum Teil durch Entgiftung verbraucht wird und zum Teil in die Leberzellen eintritt, aus zwei Anteilen zusammengesetzt gedacht werden kann. Der erste hängt vom Konzentrationsgefälle zwischen Blut und Leber ab, der zweite vom Konzentrationsgefälle zwischen Darminhalt und Blut.

Von den übrigen Grundgleichungen bleiben (39), (23) und (25) bestehen. Dagegen ändert sich die Gl. (223) bei Mitberücksichtigung der Leber in

$$V_B \frac{dc_1}{dt} + S_8 (1 - \gamma) c_1 = -\delta_D S_2 (c_1 - c_D) - 2\eta_L S_1 (c_1 - c_{AL}) - 2\eta_L (S_2 + S_3 + S_4) (c_1 - c_{AL}) + 2\eta_L \delta_D S_2 (c_1 - c_D). \quad (229)$$

Man findet diese Beziehung, wenn man die Kontinuitätsgleichung für den ganzen Körper ansetzt und die Gl. (39), (23), (25) und (228) einführt.

Bild 36. Prinzip der Berücksichtigung der Leber



Hinsichtlich der Giftströme zwischen Darm, Blut und Leber müssen auf Grund der Gl. (39), (228) und (229) die folgenden drei Beziehungen durch das Ersatzbild erfüllt werden:

1. Stärke des aus dem Darm resorbierten Giftstroms gleich

$$\delta_D S_2 (c_D - c_1). \quad (230)$$

2. Stärke des aus dem Darm in die Leber eintretenden Giftstromes gleich

$$2\eta_L \delta_D S_2 (c_D - c_1) - 2\eta_L (S_2 + S_3 + S_4) (c_{AL} - c_1). \quad (231)$$

3. Stärke des nach Gl. (229) aus der Leber in die Hohlvene eintretenden Giftstromes gleich

$$\delta_D (1 - 2\eta_L) S_2 (c_D - c_1) + 2\eta_L (S_2 + S_3 + S_4) (c_{AL} - c_1). \quad (232)$$

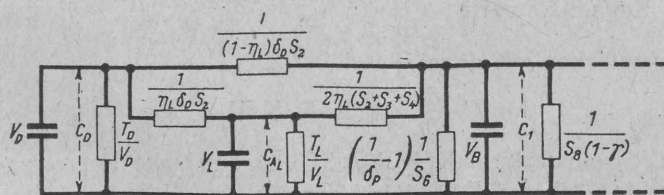


Bild 37. Vollständiges Ersatzbild mit Berücksichtigung der Leberfunktion*

Die strenge Erfüllung dieser drei Bedingungen ist kompliziert und unter Verwendung von Verstärkerröhren durchführbar. Eine praktisch zulässige Vereinfachung ergibt sich durch die im Bild 36 angegebene Anordnung. Wie man leicht feststellen kann, berücksichtigt sie streng die dritte Bedingung (232), die beiden andern nur angenähert. Die Fehlbeträge sind jedoch sehr gering, da c_1 und c_{AL} praktisch sehr klein gegen c_D sind. Damit ergibt sich das im Bild 37 gezeigte volle Ersatzbild unter Berücksichtigung der Leberfunktion. Es gilt mit der gleichen Annäherung für sämtliche Applikationsarten.

* Korrektur: Die Größe von η_L hat stets den Faktor 2.

Die Wirkung der Leber ist nach Bild 37 im wesentlichen eine doppelte. Einmal wird der in das Blut aus dem Darm übertretende Giftstrom durch die Abzweigung in die Leber auf den Bruchteil $1 - 2\eta_L$ herabgesetzt, womit alle Konzentrationen ebenfalls auf diesen Bruchteil sinken. Zweitens tritt eine weitere Verminderung der Giftkonzentration dadurch ein, daß über die in Reihe liegenden Strombahnen $\frac{1}{2\eta_L(S_2 + S_3 + S_4)}$ und $\frac{T_L}{V_L}$ ein zusätzlicher Ausgleich der Konzentration c_1 stattfindet. Im Grenzfall sehr starker Entgiftung in der Leber (T_{AL} bzw. $T_{ZL} \rightarrow 0$) wirken diese beiden Stromwege exakt wie eine Vergrößerung der Ausscheidung durch die Nieren mit dem Faktor

$$1 + \frac{2\eta_L(S_2 + S_3 + S_4)}{S_8(1 - \gamma)}.$$

f) Die Anwendung der Ersatzbilder.

Der Nutzen der Ersatzbilder liegt zunächst darin, daß die für elektrische Vorgänge weitgehend durchgebildeten Berechnungsmethoden unmittelbar angewendet werden können. Vor allem aber kann man auf diese Weise ein elektrisches Modell des Körpers herstellen, das in übersichtlicher Weise experimentell die Vorgänge der Giftaufnahme, -verteilung und -ausscheidung und den Einfluß der verschiedenen Größen auf den zeitlichen Ablauf zu studieren gestattet und als Rechenmaschine funktioniert. Dabei kann man durch geeignete Wahl der elektrischen Ersatzgrößen die Vorgänge beliebig beschleunigen, also einen beliebigen Zeitmaßstab einführen.

Zu diesem Zweck setzt man für den Zusammenhang zwischen der Zeit t' in dem elektrischen Modell und der Zeit t für die Vorgänge im Körper

$$K_1 t' = t \quad (233)$$

K_1 ist ein Zahlenfaktor, der den Grad der Zeitraffung angibt. Unter Einführung von zwei weiteren Faktoren K_2 und K_3 setzen wir ferner für alle Spannungen

$$u = K_2 c \quad (234)$$

und für alle Kapazitätswerte

$$C = K_3 V. \quad (235)$$

Für die Stromstärken gilt dann

$$i = C \frac{du}{dt'} = K_1 K_2 K_3 V \frac{dc}{dt} \quad (236)$$

$$\text{„Elektrische Stromstärke} = K_1 K_2 K_3 \times \text{Giftstromstärke“}. \quad (237)$$

Aus den Gl. (234) und (237) folgt ferner

$$\text{„Elektrischer Widerstand } R = \frac{u}{i} = \frac{1}{K_1 K_3} \times \text{Giftstromwiderstand“}. \quad (238)$$

Damit sind alle Unterlagen zur Berechnung des elektrischen Modells gegeben. Die Konstanten K_1 , K_2 und K_3 können willkürlich gewählt werden.

Beispiele.

1. Bei Aufzeichnung der Konzentrationen mit einem Kathodenstrahloszillographen wird man für K_1 etwa die Größenordnung 10^6 wählen. Dann entspricht 1 Std. im Resorptionsvorgang 0,0036 sec im Modell. Der Gesamtvorgang ist also im Modell nach etwa 0,05 sec abgelaufen. Es sei

$$K_1 = 10^6.$$

Soll die größte verwendete Kapazität 1 μF sein, so muß entsprechend Gl. (235) mit $V_A = 50 \text{ L}$

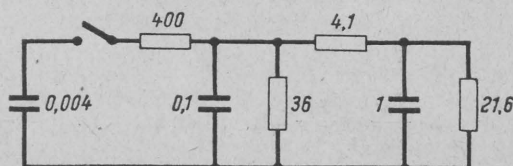
$$K_3 = 0,02 \frac{\mu\text{F}}{\text{L}}$$

gewählt werden. Der Proportionalitätsfaktor für die Umrechnung der Giftstromwiderstände wird dann nach Gl. (238), da $1 \text{ F} = 1 \Omega_s \text{ ist}$,

$$\frac{1}{K_1 K_3} = 180\,000 \Omega \frac{\text{L}}{\text{h}}.$$

Das Bild 38 zeigt das Ersatzbild für das im Abschnitt 13 durchgerechnete Zahlenbeispiel für die orale Resorption. Die Widerstände sind in $\text{k}\Omega$, die Kapazitäten in μF angegeben.

Bild 38. Modell des Zahlenbeispiels für orale Gabe



2. Bei Aufzeichnung mit einem Registrierinstrument wird K_1 etwa in der Größenordnung 10^3 gewählt, so daß der ganze Vorgang etwa 1 Minute dauert.

$$K_1 = 10^3.$$

Damit gut meßbare Ströme erhalten werden, dürfen hier die Widerstände nicht zu groß sein. Wird z. B. als größter Wert 1000Ω angenommen, so muß dieser dem Giftstromwiderstand $\frac{1}{\partial_D S_2} = 2,22 \frac{\text{L}}{\text{h}}$ entsprechen. Daraus folgt

$$\frac{1}{K_1 K_3} = 450 \Omega \frac{\text{L}}{\text{h}},$$

und es wird

$$K_3 = 8000 \frac{\mu\text{F}}{\text{L}}.$$

Der größte Kapazitätswert wird hier für $V_A = 50 \text{ L}$ daher $400\,000 \mu\text{F}$. So große Kapazitätswerte werden zweckmäßig mit Hilfe von Gleichstrommotoren dargestellt. Der Ankerkreis eines Gleichstrommotors wirkt bei konstanter Felderregung wie ein Kondensator mit der Kapazität

$$C = \left(2 \pi \frac{n_0}{U_0} \right)^2 I. \quad (239)$$

Dabei ist n_0 die Nenndrehzahl, U_0 die Nennspannung des Motors, I das Trägheitsmoment des Ankers. Durch Aufsetzen von entsprechenden Schwungmassen auf die Welle des Ankers kann man auf diese Weise Kondensatoren mit den hier erforderlichen Kapazitätswerten herstellen. Die durch Reibungsverluste bedingte Zeitkonstante des Motors kann man in die Entgiftungs- und Ausscheidungszeitkonstanten einbeziehen, so daß dadurch kein Fehler entsteht.

Zur Nachprüfung dieser Überlegungen wurde eine Versuchsanordnung für die Beobachtung im Kathodenstrahloszillographen hergestellt. Das benutzte Schaltschema ist im Bild 39 wiedergegeben.

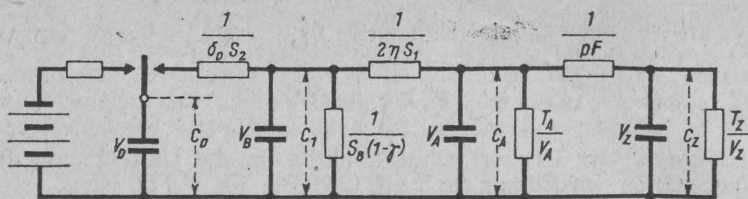


Bild 39. Schaltschema des Ersatzbildes, mit dem die Kurven im Bild 40 gewonnen wurden
Ordinate: 1 Volt entspricht 0,435 mol. E./l. Abszisse: 0,01 sec. entsprechen 1,11 Stunden

Ferner entsprechen sich folgende Werte:

$V_D = 0,23 \text{ L}$	$0,008 \text{ } \mu\text{F}$	$\frac{1}{\partial_D S_2} = \frac{1}{0,45 \text{ L/h}}$	$6 \cdot 10^5 \Omega$
$V_B = 4,5 \text{ L}$	$0,15 \text{ } \mu\text{F}$	$\frac{1}{2\gamma S_1} = \frac{1}{55 \text{ L/h}}$	$5 \text{ k}\Omega$
$V_A = 51 \text{ L}$	$1,7 \text{ } \mu\text{F}$	$\frac{1}{S_8(1-\gamma)} = \frac{1}{5,5 \text{ L/h}}$	$50 \text{ k}\Omega$
$V_Z = 80 \text{ L}$	$2,7 \text{ } \mu\text{F}$	$\frac{1}{pF} = \frac{1}{5,5 \text{ L/h}}$	$50 \text{ k}\Omega$
$\frac{T_A}{V_A} = \frac{7,5}{51} \text{ h/L}$	$40 \text{ k}\Omega$		
$\frac{T_Z}{V_Z} = \frac{14,7}{80} \text{ h/L}$	$50 \text{ k}\Omega$		

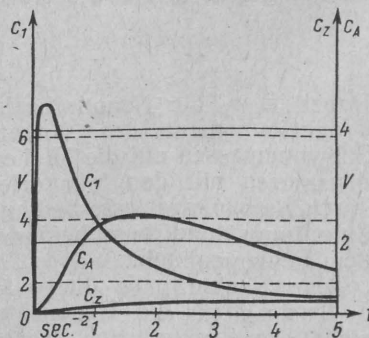
Zeitmaßstab 1:400 000

Der Umrechnungsfaktor für die Zeit betrug $K_1 = 4 \cdot 10^5$, also 0,01 sec entsprechen 1,11 Std. Für die Kapazitäten wurde ein Faktor $K_3 = \frac{1}{30} \frac{\mu\text{F}}{\text{L}}$ verwendet. Die Bedeutung von 1 Volt ergibt sich auf folgende Weise. Eine Dosis von $D = 100 \text{ mol. E.}$ in einem Darminhalt von $V_D = 0,23 \text{ L}$ liefert eine Anfangskonzentration von $c_D = 435 \text{ mol. E./L.}$ Bei den Versuchen mit der Apparatur wurde eine Anfangsspannung von rund 1000 Volt angewendet. Sie entspricht also 435 mol. E./L. und 1 Volt entspricht einer Giftkonzentration von $0,435 \text{ mol. E./L.}$

Das mit dieser Apparatur erhaltene Oszillogramm ist im Bild 40 wiedergegeben. Es stimmt gut überein mit den berechneten Kurven, die unter Benutzung ähnlicher Größen gewonnen wurden.

Der Aufbau der Apparatur erfolgte im Laboratorium der Firma Rohde & Schwarz in München. Wir möchten an dieser Stelle Herrn Dr. Rohde und seinen Mitarbeitern unsern Dank für ihre freundliche Hilfe aussprechen.

Bild 40. Kathodenstrahloszillogramm. Zeitlicher Ablauf der Giftkonzentration im Blut c_1 und im Gewebe c_A nach oraler Gabe. Erklärung im Text



B. Die Beziehungen zwischen Konzentration und Wirkung.

17. Die reaktionskinetischen Ansätze.

Unsere Kenntnis über den Wirkungsmechanismus, also über die Art und Weise, wie ein am Wirkungsort vorhandenes Pharmakon jene Funktions- oder Zustandsänderungen der lebenden Substanz herbeiführt, die wir als Wirkung bezeichnen, ist außerordentlich unbefriedigend. Für die Klärung dieses Problems hat sich die Untersuchung der quantitativen Beziehungen zwischen der Giftkonzentration und seiner Wirkung als besonders nützlich erwiesen. Sie ist deshalb eine wichtige Aufgabe der pharmakologischen Forschung.

Wir wollen versuchen, die hier möglichen Vorstellungen scharf zu formulieren und dabei die in den vorangegangenen Teilen unserer Arbeit über den zeitlichen Ablauf der Giftkonzentration im Gewebe gewonnenen Ergebnisse anzuwenden. Das Beobachtungsmaterial, auf das sich unsere theoretischen Überlegungen stützen, findet sich im wesentlichen in der bereits erwähnten Monographie von Clark¹.

Bei diesen Überlegungen gehen wir von der heute vorherrschenden und gut begründeten Vorstellung aus, daß ein Gift am Wirkungsort kraft seiner speziellen Eigenschaften und nach Maßgabe seiner Konzentration mit bestimmten funktionswichtigen Bestandteilen, z. B. der Zellen, in physikalische oder chemische Wechselwirkungen tritt, deren Ausmaß dann erst die Stärke der Wirkung bestimmt. Diese funktionswichtigen Bestandteile der Zellen, die teils-freie Moleküle, teils strukturgebundene Makromoleküle bzw. reaktionsfähige Gruppen an ihnen sein dürften, können auch als „Wirkungsorte“ etwa im Sinne der Vorstellungen Ehrlichs aufgefaßt werden. Soweit sie für die betrachtete Wirkung wesentlich sind, seien sie hier als „spezifische Rezeptoren“ bezeichnet und so den nicht wesentlichen „inerten“ Rezeptoren gegenübergestellt. Die Rezeptoren können in allgemeiner Formulierung als über die Zelle, meist wohl über deren Grenzschicht verteilte Punkte gedacht werden, deren Anzahl in der Volumeinheit durch eine Konzentration ausgedrückt werden kann.

Damit ist die Beziehung zwischen der am Wirkungsort vorhandenen Konzentration eines Giftes und seiner Wirkung keine unmittelbare, sondern ist in wenigstens zwei Schritte aufzulösen. Der erste ist die „Besetzung“ der spezifischen Rezeptoren durch das Gift. (Ihr geht meist noch eine unspezifische „Fixation“ des Giftes am Wirkungsort voraus, die leicht reversibel ist und in einer adsorptiven Bindung besteht.) Erst der zweite Schritt ist dann die durch die Besetzung der spezifischen Rezeptoren herbeigeführte Wirkung. Bislang erscheint es nicht möglich, beide Schritte für sich quantitativ zu bestimmen, vielmehr dient im allgemeinen die Stärke der Wirkung zugleich auch als Test für die Konzentration der besetzten Rezeptoren. Dabei wird vorausgesetzt, daß zwischen dieser und der Wirkung eine einfache Proportionalität besteht. Das scheint in der Regel zwar auch zutreffen, muß jedoch nicht immer der Fall sein. Es ist notwendig, das im Auge zu behalten. Wir werden darauf im Abschnitt 19 zurückkommen.

Den ersten Versuch, eine pharmakologische Wirkung durch reaktionskinetische Ansätze quantitativ darzustellen, hat wohl Arrhenius²⁰ am Beispiel der Haemolyse durch Bakterien-Toxine gemacht. Die dabei gefundenen Abweichungen zwischen den gemessenen und berechneten Werten haben besondere Einblicke in den Wirkungsmechanismus erlaubt, die auf andere Weise nicht gewonnen werden können. Auf der anderen Seite haben diese Versuche aber auch gezeigt, daß eine so einfach erscheinende Reak-

²⁰ S. Arrhenius und Madsen, Zschr. physik. Chem. 44 (1903). Lit. s. Pribram im Handb. d. pathog. Mikroorganismen von W. Kolle und A. Wassermann (Jena 1907).

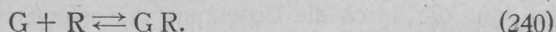
tion doch recht kompliziert ist, so daß die Anwendung im Einzelfall mit der gebotenen Kritik geschehen muß. Darauf hat Michaelis²¹ besonders hingewiesen.

Deshalb soll hier auch mit aller Klarheit hervorgehoben werden, daß die in den folgenden Abschnitten durchgeführten reaktionskinetischen Untersuchungen noch nichts darüber auszusagen vermögen, welche quantitativen Beziehungen sich zwischen Dosis und Wirkung im Einzelfall und am lebenden Objekt tatsächlich ergeben können. Im komplizierten Organismus ist schon die Reaktion eines Giftes mit spezifischen Bestandteilen der Zellen durch variable konkurrierende und interferierende Vorgänge beeinflußt und erst recht die dieser folgende Wirkung, die die ganze Variabilität des biologischen Milieus durch Anpassungsvorgänge, Regulationen usw. widerspiegelt.

Aus diesen Gründen sind die folgenden theoretischen Untersuchungen nur als Versuch zu verstehen, die der Reaktion zwischen Gift und Rezeptor zugrunde liegenden Gesetzmäßigkeiten darzustellen, und zwar für den Fall, daß diese Reaktion nach der 1. oder 2. Ordnung verläuft. Wir hielten uns für berechtigt, einen solchen Versuch zu wagen und uns da klare Vorstellungen zu bilden, wo das Fehlen solcher Vorstellungen den Fortschritt der Forschung und der therapeutischen Praxis zu behindern schien. Dabei beschränken wir uns auf das mathematisch Formulierbare, weil eine strenge Präzisierung der Vorstellungen wohl immer dem Fortschritt dient, und zwar auch dann, wenn diese Vorstellungen sich später als korrekturbedürftig erweisen sollten. Die strenge Formulierung erlaubt allein das Ansetzen einer fruchtbaren Kritik. In diesem Sinne hoffen wir, daß unsere theoretischen Untersuchungen Grundlagen für weitere Experimente auf diesem Gebiet liefern.

Immerhin ist die Fülle des heute vorliegenden experimentellen Beobachtungsmaterials so groß, daß sie zu einer Untersuchung der Gesetzmäßigkeiten drängt, welche den Dosis-Wirkungs-Beziehungen zugrunde liegen. Clark¹, der die erste systematische Bearbeitung des Materials vorgenommen hat, kam zu dem Ergebnis, daß die meisten beobachteten Dosis-Wirkungs-Beziehungen sich durch eine Formulierung darstellen lassen, die grundsätzlich einer bimolekularen Reaktion entspricht²².

Bei der mathematischen Behandlung der Rezeptoren-Besetzung durch ein Pharmakon gehen wir von dem anscheinend häufigsten Fall aus, daß nämlich ein Giftstoff G sich mit den Rezeptoren R in bimolekularer Reaktion oder einem entsprechenden physikalischen Vorgang verbindet. Die Reaktion verläuft nach der Gleichung



Die Reaktionsgeschwindigkeit der Kombination des Giftes mit den spezifischen Rezeptoren ist nach der Wahrscheinlichkeitslehre bzw. der kinetischen Gastheorie mit einer Reaktionskonstanten K proportional der augenblicklichen Konzentration der beiden Reaktionspartner, ist also

$$K [G] [R].$$

Hierbei ist [G] durch die jeweilige molare Konzentration C des Giftes am Wirkungsort nach den Berechnungen des Teils II, z. B. durch die Gl. (115) gegeben²³, während die im gleichen Zeitpunkt vorhandene molare Konzentration der noch freien spezifischen Rezeptoren [R] sich aus der Differenz

²¹ L. Michaelis „Die Bindungsgesetze von Toxin und Antitoxin“ (Berlin 1905).

²² bei Clark¹ oft auch als monomolekulare Reaktion bezeichnet. Siehe Fußnote auf Seite 593.

²³ Der Verbrauch des (freien) Giftes durch die Reaktion mit den spezifischen Rezeptoren ($C - C_R$) hat naturgemäß fortlaufend Rückwirkungen auf alle im Teil II berechneten Konzentrationsabläufe und müßte deshalb schon bei ihrer Berechnung berücksichtigt werden. Dies kann am einfachsten durch Einsetzen einer entsprechend großen Zeitkonstante für die Entgiftung im Gewebe geschehen (siehe Abschnitt 18). Wenn das geschieht, ist der oben gemachte Ansatz zutreffend.

zwischen ihrer Anfangskonzentration R_0 und der der bereits besetzten Rezeptoren C_R ergibt. Danach ist die Geschwindigkeit der Kombination

$$K C (R_0 - C_R).$$

Die Geschwindigkeit der rückläufigen Reaktion, der Dissoziation der besetzten Rezeptoren ist in analoger Weise proportional ihrer (molaren) Konzentration C_R . An Stelle der Reaktionskonstante schreiben wir hier den Kehrwert der Zeitkonstante T_R , da er unter sonst konstanten Bedingungen die Dimension einer Zeit hat. Die Geschwindigkeit der Dissoziation ist also

$$\frac{C_R}{T_R}.$$

Die Geschwindigkeit, mit der die Konzentration der besetzten Rezeptoren sich ändert, resultiert dann aus der Differenz zwischen der Geschwindigkeit der Kombination und der der Dissoziation

$$\frac{d C_R}{dt} = K C (R_0 - C_R) - \frac{C_R}{T_R}. \quad (241)$$

Die Reaktionskonstante K hat nach Gl. (241) die Dimension

$$\frac{1}{\text{Zeit} \times \text{Konzentration}}.$$

Diese Tatsache darf nicht außer acht gelassen werden. Wir werden später darauf zurückkommen (Gl. [247] und [251]). Hierbei ist vorausgesetzt, daß die Temperatur stets konstant ist. Das entspricht den isothermen Verhältnissen im lebenden Organismus.

Die Wirkung eines Pharmakons beruht naturgemäß nur selten auf einer Elementarreaktion. Meist liegen mehrere Folgereaktionen oder Parallelreaktionen vor. Für die Geschwindigkeit des gesamten Reaktionsverlaufs ist indessen praktisch die Geschwindigkeit einer Reaktion maßgebend, nämlich bei Folgereaktionen die des langsamsten und bei Parallelreaktionen die des schnellsten Teilvorganges.

Der Gleichgewichtszustand.

Im Gleichgewicht ist die Geschwindigkeit, mit der sich die Konzentration der besetzten Rezeptoren nach Gl. (241) im Zeitelement ändert,

$$\frac{d C_R}{dt} = 0, \quad (242)$$

und die Geschwindigkeit der Kombination ist gleich der Geschwindigkeit der Dissoziation

$$K C (R_0 - C_R) = \frac{C_R}{T_R}. \quad (243)$$

Einfache Umstellung ergibt

$$K T_R C = \frac{C_R}{R_0 - C_R}. \quad (244)$$

Bezeichnen wir die Giftkonzentration C wieder mit $[G]$, die Konzentration C_R der besetzten Rezeptoren mit $[GR]$ und die der freien Rezeptoren, die sich aus der Differenz $R_0 - C_R$ ergibt, mit $[R]$, so gewinnt die Gl. (244) die bekannte Form des Massen-Wirkungs-Gesetzes²⁴

$$K' = \frac{[G][R]}{[GR]}. \quad (245)$$

²⁴ Wir haben uns bemüht, diese Sachverhalte und Zusammenhänge möglichst klar und schrittweise zu entwickeln. Dies geschah einmal, weil der Biologe und Mediziner mit diesem Stoff im allgemeinen nicht so vertraut ist, zum andern deshalb, weil die Darstellung dieses grundsätzlich wichtigen Gegenstandes in der Literatur oft unvollständig ist. Das gilt schon für die Bezeichnung der Reaktionstypen, die uneinheitlich erfolgt. Z. B. ist eine Reaktion zwischen zwei verschiedenen Stoffen auch dann bimolekular, wenn sie durch starkes Überwiegen eines Reaktionspartners wie eine Reaktion 1. Ordnung verläuft²⁵.

²⁵ Vgl. H ü c k e l, W., „Theoretische Grundlagen der Organischen Chemie“, 1. Bd. 5. Aufl. Leipzig 1944.

Führen wir in Gl. (244) an Stelle der absoluten Konzentration C_R die relative Rezeptoren-Besetzung C_R/R_0 ein, so erhält sie nun die allgemeine Form

$$K T_R C = \frac{C_R/R_0}{1 - C_R/R_0} \quad (246)$$

Diese Gl. (245) für die bimolekulare Reaktion zwischen einem Gift und spezifischen Rezeptoren hat dieselbe Form wie die quantitative Beziehung, die Langmuir²⁶ für die Adsorption von Gasen an Metalloberflächen gültig fand,

$$K x^n = \frac{y}{100 - y} \quad (247)$$

Ferner besteht Übereinstimmung mit der empirischen Formel von Freundlich

$$K c^{\frac{1}{\alpha}} = \frac{y}{m}, \quad (248)$$

wenn y die Menge der adsorbierten Substanz und m die des Adsorbens bedeuten. Wird nämlich die Anfangsmenge des Adsorbens mit 100 angesetzt, so ist

$$m = 100 - y.$$

Der Wert von $\frac{1}{\alpha}$ wurde in diesem Falle empirisch mit 0,2 bis 0,7 bestimmt.

Die Tatsache, daß die beiden verschiedenartigen Vorgänge, nämlich einmal die chemische Reaktion und zum andern die Adsorption, durch dieselbe Gleichung wiedergegeben werden können, erklärt sich daraus, daß in beiden Fällen die Wahrscheinlichkeit für das Zusammentreffen der Teilchen um so größer ist, je höher die beteiligten Konzentrationen sind. Die hier durchgeführten Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Konzentration und Wirkung gelten in dieser Hinsicht also unabhängig davon, ob eine betrachtete pharmakologische Wirkung auf einer chemischen Reaktion beruht oder auf Adsorptionsvorgängen. Andererseits zeigt dieser Sachverhalt, daß aus dem experimentellen Befund einer derartigen quantitativen Beziehung allein noch nicht geschlossen werden kann, welcher Art der zugrunde liegende Vorgang ist (vgl. Abschnitt 24).

Die Bedeutung der Gl. (246) und (247) soll am Beispiel der Sauerstoffsättigung des Haemoglobins untersucht werden. Nach dem Massen-Wirkungs-Gesetz ist hier

$$K = \frac{[\text{Hb O}_2]}{[\text{Hb}] [\text{O}_2]^n} \quad (249)$$

oder umgestellt:

$$K [\text{O}_2]^n = \frac{[\text{Hb O}_2]}{[\text{Hb}]} \quad (250)$$

Setzen wir die Anfangskonzentration des gesamten Haemoglobins $[\text{Hb}]_{\text{total}} = 100$ und bezeichnen die Konzentration des Sauerstoff-Haemoglobins $[\text{Hb O}_2]$ mit y , dann ist die jeweilige Konzentration des reduzierten $[\text{Hb}] = 100 - y$. Wird weiter die Sauerstoffkonzentration $[\text{O}_2] = x$ gesetzt, so gewinnt die Gl. (250) dieselbe Form wie die Gl. (247):

$$K x^n = \frac{y}{100 - y} \quad (247)$$

Bei dieser üblichen Schreibweise ist indessen eine Klarstellung der Dimensionen erforderlich. Tatsächlich bedeutet die Gleichsetzung: $[\text{Hb}]_{\text{total}}$

²⁶ Langmuir, J., Amer. chem. Soc. Abstr. 11, 2422 (1917). Zit. nach Clark¹.
Lit. s. Bladergroen, W., „Physikal. Chemie in Medizin u. Biologie“, Basel 1945.

= 100, daß sowohl $[\text{Hb O}_2]$ als auch $[\text{Hb}]$ auf $[\text{Hb}]_{\text{total}}$ bezogen werden. Die Gl. (249) müßte also entsprechend der allgemeinen Gl. (246) folgendermaßen geschrieben werden

$$K [\text{O}_2]^n = \frac{[\text{Hb O}_2] / [\text{Hb}]_{\text{total}}}{1 - [\text{Hb}] / [\text{Hb}]_{\text{total}}} \quad (251)$$

Das Symbol y in Gl. (247) entspricht in diesem Falle also dem Verhältnis $[\text{Hb O}_2] / [\text{Hb}]_{\text{total}}$ und hat damit die Dimension einer reinen Zahl, wie es die Gl. (246) erfordert. Ferner hat K die Dimension $\left[\frac{1}{\text{Konzentration}} \right]$ oder

genauer $\left[\frac{\text{Zeit}}{\text{Zeit} \times \text{Konzentration}} \right]$.

Eine einfache Umformung der Gl. (247) ergibt

$$y = 100 K x^n - K x^n y \quad (252)$$

und schließlich

$$\frac{y}{100} = \frac{K x^n}{1 + K x^n} \quad (253)$$

Das ist die Híllsche Formel für die Sauerstoffsättigung des Haemoglobins (vgl. hier Gl. [297]).

Die Größe des Exponenten n hängt von der Zahl der Teilchen ab, die auf einen Rezeptor kommen. Im Falle der Reaktion Sauerstoff \rightleftharpoons Haemoglobin ist $n = 4$.

Ist $n = 1$, liegt also eine einfache bimolekulare Reaktion vor, so ist die zugehörige Kurve eine Hyperbel. Bei $n > 1$ verläuft die Kurve nicht mehr hyperbolisch, sondern beginnt mit einem allmählichen Anstieg, so daß der Verlauf nach Maßgabe der Größe von n zunehmend S-förmig wird, wie dies z. B. für den Fall der Sauerstoffsättigung des Haemoglobins nach Gl. (251) bzw. (253) bekannt ist.

Logarithmiert liefert die Gl. (247)

$$\log \frac{y}{100 - y} = n \log x + \log K. \quad (254)$$

Das ist die Gleichung einer Geraden, welche die Ordinate im Punkt $\log K$ schneidet, wenn auf der Ordinate $\log \frac{y}{100 - y}$ und auf der Abszisse $\log x$ aufgetragen ist. Die Größe von n gibt nach der allgemeinen Gleichung der Geraden

$$y = nx + a \quad (255)$$

den tangens des Anstiegswinkels an. Bei $n = 1$ ist also der $\tan \varphi = 1$ und $\varphi = 45^\circ$.

Nun hat vor allem Clark²⁷ gezeigt, daß die Gl. (247)

$$K x^n = \frac{y}{100 - y} \quad (247)$$

bei den meisten Giften die Beziehung zwischen der Konzentration und Wirkung wiedergibt. Diese empirische Feststellung erlaubt den Schluß, daß die Anwendung physikalisch-chemischer Gesetzmäßigkeiten für das quantitative Studium der Dosis-Wirkungs-Beziehungen grundsätzlich möglich ist. Die relative Rezeptoren-Besetzung gibt bei der großen Mehrzahl der Gifte also bereits die Wirkung an, es ist in diesen Fällen

$$C_R / R_0 \sim W. \quad (256)$$

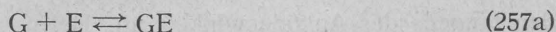
²⁷ Clark, A. J., The mode of actions of drugs on cells (1933); Hitchcock, D. I. H., J. Amer. chem. Soc. 48, 2870 (1926).

Die Wirkung ist also nicht der absoluten Konzentration C_R der besetzten Rezeptoren proportional, sondern der relativen Rezeptoren-Besetzung, dem Verhältnis C_R/R_0 , z. B. ausgedrückt in Prozenten von R_0 . Damit erscheint es grundsätzlich möglich, mit Hilfe der Gl. (246) eine Berechnung der im Organismus vorhandenen Rezeptoren vorzunehmen, sofern es sich um Gifte handelt, deren Konzentrations-Wirkungs-Beziehung der Gl. (241) streng folgt.

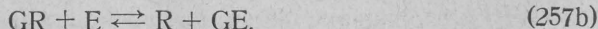
Die zugehörige Kurve zu Gl. (243) bis (247) ist eine gleichseitige Hyperbel. Soweit die durch das Gift erzeugte Wirkung nach Gl. (256) proportional der Konzentration der besetzten Rezeptoren ist, ist auch die (statische) Konzentrations-Wirkungs-Kurve (im Gleichgewicht) eine Hyperbel (Bild 44). Clark¹ hat gezeigt, daß das grundsätzlich für die meisten Pharmaka zutrifft und daß die verschiedenen experimentell gefundenen linearen, hyperbolischen oder sigmoiden Kurventypen für die Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen alle als Ausschnitte aus Hyperbeln gedeutet werden können. Das würde heißen, daß ihnen Vorgänge zugrunde liegen, die durch reaktionskinetische Ansätze ausdrückbar sind. So bedeutsam dieser Befund Clarks für das Verständnis der Wirkungsmechanismen von Pharmaka ist, darf andererseits nicht außer acht gelassen werden, daß die Verhältnisse im lebenden Organismus durch gleichzeitige konkurrierende Vorgänge kompliziert sind, worauf Clark selbst immer wieder hinweist.

Vor allem aber ist zu berücksichtigen, daß eine einfache Proportionalität zwischen der relativen Rezeptorenbesetzung und der Wirkung wahrscheinlich weit seltener vorkommt, als es die meist doch ungenauen biologischen Beobachtungen erscheinen lassen. So lehrt die Erfahrung, daß manche pharmakologischen Wirkungen z. B. erst dann auftreten, wenn die relative Rezeptorenbesetzung einen bestimmten „Schwellenwert“ überschritten hat, oder daß die Wirkung ihr Maximum bereits erreicht, wenn die Rezeptorenbesetzung noch durchaus unvollständig ist. Andererseits deuten die experimentellen Erfahrungen bei Strahlenwirkungen und bei der Wirkung krebserregender Stoffe auf die weitere Möglichkeit hin, daß eine Wirkung nicht immer eine Funktion der relativen Rezeptorenbesetzung zu sein braucht, sondern auch von der absoluten Zahl der besetzten Rezeptoren abhängen kann. In beiden Fällen würden sich ganz verschiedene quantitative Beziehungen ergeben. In experimentell gefundenen Beziehungen vom Typ der Gl. (247) treten fast stets gebrochene Werte für den Exponenten n auf. Es scheint wichtig, diese Sachverhalte von vornherein zu berücksichtigen.

Die Entgiftung des Giftstoffes G im Gewebe durch einen entgiftenden Stoff E kann sowohl am frei in Lösung befindlichen Gift G erfolgen



als auch nach Bindung des Giftes an einen „inerten“ oder spezifischen Rezeptor zum Komplex GR



Soweit die Entgiftung nach Gl. (257a) erfolgt, ist die Entgiftungsgeschwindigkeit in den Berechnungen des Teils II proportional der Giftkonzentration C und somit bereits durch die Zeitkonstante der Entgiftung im Gewebe T_A bzw. T_z berücksichtigt worden (Abschnitt 1 und 9). Im andern, durch die Gl. (257b) wiedergegebenen Fall ist die Entgiftungsgeschwindigkeit proportional der Konzentration der besetzten Rezeptoren. Die genaue Formulierung findet sich im Abschnitt 21 bei der Behandlung der „Konkurrenzgifte“. Hier führt also die Rezeptoren-Besetzung zur Entgiftung und die Entgiftung zum Wiederfreiwerden der besetzten Rezeptoren. Nur insoweit, als es sich dabei um die spezifischen Rezeptoren handelt, ist diese Entgiftung in der Größe von T_R enthalten. Sind es dagegen „inerte Rezeptoren“, so

werden die durch die Gleichungen wiedergegebenen Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen entsprechend gestört gefunden.

Die pharmakologische Wirkung kann durch die Besetzung der spezifischen Rezeptoren auf zwei Wegen herbeigeführt werden. Es kann einmal der spezifische Rezeptor durch die Besetzung mit dem Giftstoff (evtl. nach damit verbundenem Reizeffekt) einfach „blockiert“ werden und so für seine eigentliche biologische Funktion ausfallen. In diesem Falle kann die Wirkung auf einer rein quantitativen Änderung der Konzentration der freien Rezeptoren beruhen. Hierfür wird im allgemeinen ein nennenswerter Anteil der vorhandenen Rezeptoren besetzt sein müssen, ehe es zu einer Wirkung kommt. Die zweite Möglichkeit besteht darin, daß die biologische Funktion der spezifischen Rezeptoren durch die Besetzung mit dem Giftstoff qualitativ verändert wird und daß diese Funktionsänderung die Wirkung ausmacht. In diesem Falle ist es denkbar, daß schon die Veränderung eines kleinen Anteils der spezifischen Rezeptoren eine volle Wirkung herbeiführt. Dieser „einfachste Fall“ soll zuerst besprochen werden.

18. Der zeitliche Verlauf der Rezeptoren-Besetzung im einfachsten Falle.

Für den Fall, daß die Konzentration der besetzten Rezeptoren C_R während des ganzen Wirkungsablaufs klein bleibt gegenüber der Anfangskonzentration R_0 der spezifischen Rezeptoren, kann die Konzentration der freien Rezeptoren $R_0 - C_R$ als praktisch konstant angesehen werden. Man befindet sich insoweit im linearen Anfangsteil der hyperbolischen Kurve. Die Verhältnisse entsprechen damit praktisch einer Reaktion erster Ordnung (obwohl es sich um eine bimolekulare Reaktion handelt, vgl. z. B. die Rohrzuckerinversion).

Wenn also $(R_0 - C_R) \sim R_0 \sim \text{konst}$ (258)
angenommen werden kann, so kann

$$K(R_0 - C_R) = \frac{1}{T_W} \quad (259)$$

gesetzt werden, wobei T_W unter isothermen Bedingungen die Dimension einer Zeit hat und eine für die Reaktion zwischen dem Gift und den spezifischen Rezeptoren maßgebende Reaktionskonstante ist.

Mit Gl. (259) lautet die Gl. (241) nun einfach

$$\frac{dC_R}{dt} = \frac{C}{T_W} - \frac{C_R}{T_R} \quad (260)$$

C ist definitionsgemäß die (molare) Konzentration des Giftes am Wirkungsort.

a) Der Gleichgewichtszustand.

Im Gleichgewicht ist $\frac{dC_R}{dt} = 0$ und nach Gl. (260)

$$\frac{C}{T_W} = \frac{C_R}{T_R} \quad (261)$$

Daraus ergibt sich die Konzentration der besetzten Rezeptoren im Gleichgewicht zu

$$C_R = \frac{T_R}{T_W} C \quad (262)$$

Wird an Stelle der Konzentration der besetzten Rezeptoren C_R die relative Rezeptorenbesetzung C_R/R_0 gesetzt, so gewinnt die Gl. (260) die Form

$$\frac{dC_R/R_0}{dt} = \frac{C}{R_0 T_W} - \frac{C_R/R_0}{T_R} \quad (263)$$

und die Gl. (262) für den Gleichgewichtszustand lautet

$$C_R/R_0 = \frac{C}{R_0} \frac{T_R}{T_W}. \quad (264)$$

Da die Gl. (264) nur dimensionslose Größen enthält, ist sie allgemein anwendbar.

Aus der Gl. (264) ergeben sich für alle Gifte, die nach Gl. (260) in bimolekularer Reaktion erster Ordnung oder in einem entsprechenden physikalischen Vorgang mit spezifischen Rezeptoren in Wechselwirkung treten, einige grundsätzlich wichtige Schlüsse, wobei die relative Besetzung der Rezeptoren als Wirkung angesehen werden soll.

1. Die Wirksamkeit eines Giftes ist um so stärker, je kleiner R_0 ist, je weniger also von den spezifischen Rezeptoren im Körper vorhanden sind. Gifte, die in geringer Dosis bereits starke Wirkungen haben, greifen demnach wahrscheinlich an einer Substanz im Körper an, die nur in geringer Menge in ihm vorhanden ist (Fermente, Regulationsstoffe).
2. Die Wirksamkeit eines Giftes ist um so stärker, je größer die Zeitkonstante T_R für die Wiederfreisetzung der besetzten Rezeptoren gegenüber der Zeitkonstante T_W für die Reaktion zwischen Gift und Rezeptoren ist. Der Quotient $\frac{T_R}{T_W}$ ist damit die charakteristische Größe, welche die Wirksamkeit eines Giftes angibt. Wir bezeichnen sie deshalb als den „Wirksamkeitskoeffizienten“ oder als den „Index der Wirksamkeit“.

Substanzen, bei denen T_W größer ist als T_R , sind demgemäß wenig wirksam und im engeren Sinne keine Gifte. Es können aber auch mit einer Substanz, bei der der Wirksamkeitskoeffizient $\frac{T_R}{T_W}$ kleiner als 1 ist, nach Gl. (264) dennoch sogar starke Giftwirkungen hervorgerufen werden, wenn eine entsprechend höhere Konzentration C am Wirkungsort erzeugt wird, d. h. eine größere Dosis der Substanz gegeben wird. „Dosis facit venenum.“

3. Der absolute Wert von T_R und T_W spielt für die Wirksamkeit eines Giftes, d. i. die bei einer bestimmten Giftkonzentration im Gleichgewichtszustand von ihm erreichte Wirkungsstärke, keine Rolle. Er bestimmt (bei gleichem gegenseitigem Verhältnis $\frac{T_R}{T_W}$) nur die Zeitdauer, die bis zum Eintreten des Gleichgewichts verstreicht, also die der Eintritt und das Abklingen der Wirkung erfordern. Je kleiner beide Zeitkonstanten sind, um so lebhafter ist der Wechsel zwischen Besetzung und Freisetzung, so daß die Wirkung schnell eintritt, aber auch flüchtiger ist (vgl. die Konzentrationsgifte, Abschnitt 19). Damit soll zugleich ausgedrückt sein, daß auch im Gleichgewichts„zustand“ nur scheinbar ein stationärer Zustand vorliegt und daß er tatsächlich auch kinetisch zu sehen ist. Es findet also ein ständiger „Stoffwechsel“ statt, der um so lebhafter ist, je labiler die betreffende Substanz ist, je kleiner die Zeitkonstanten ihrer Bildung und ihres Zerfalls sind.
4. Soweit die hier vorgenommene Vereinfachung gilt, daß nämlich die Konzentration $R_0 - C_R$ der freien Rezeptoren während des betrachteten Vorganges konstant bleibt, also eine Reaktion erster Ordnung vorliegt, ist die die Wirkung bestimmende (relative) Konzentration der besetzten Rezeptoren C_R/R_0 im Gleichgewichtszustand proportional der Konzentration C des Giftes am Wirkungsort. Die Reaktion ist also auf den praktisch linearen Anfangsteil der im übrigen

hyperbolischen Konzentrationswirkungskurve beschränkt. Umgekehrt deutet im Sinne dieser Feststellung der Befund einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung darauf hin, daß für die betrachtete Wirkung die Besetzung eines relativ kleinen Bruchteils der spezifischen Rezeptoren genügt.

Da nach den Untersuchungen des Teils A (Gl. 115) die Konzentration C des Giftes am Wirkungsort proportional der Dosis D ist und nach den hier erhaltenen Ergebnissen die relative Rezeptoren-Besetzung C_R/R_0 bzw. -Wirkung proportional der Giftkonzentration C , besteht bei den hier behandelten Giften eine einfache Proportionalität zwischen der Dosis und der Rezeptoren-Besetzung (Wirkung), und zwar über den ganzen zeitlichen Verlauf. Bei Giften, deren Wirkung auf einer Reaktion erster Ordnung beruht, ergeben sich deshalb auch relativ einfache Beziehungen zwischen der Dosis und der Zeit der Wirkung. Diese Beziehungen werden im Abschnitt 24 behandelt werden.

b) Die kinetischen Beziehungen.

Interessiert nicht nur das Ausmaß der Rezeptoren-Besetzung im Gleichgewicht, sondern der ganze zeitliche Verlauf des Vorgangs, so muß die Kurve der (relativen) Konzentration C_R/R_0 der besetzten Rezeptoren nach Gl. (263) berechnet werden. Dabei können zwei Fälle vorliegen. Es kann die Konzentration C des Giftes am Wirkungsort in dem betrachteten Zeitbereich konstant sein, oder sie kann sich in einem bestimmten Kurvenverlauf mit der Zeit ändern.

1. Ist im einfachsten Falle die Konzentration C des Giftes am Wirkungsort konstant, so liefert Integrieren der Gl. (263) (siehe auch Gl. [334] und [343])

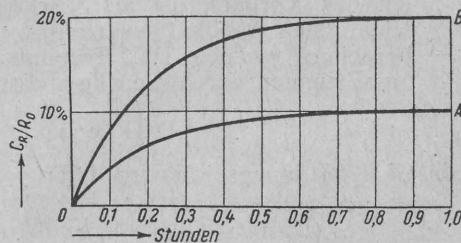
$$C_R/R_0 = \frac{C}{R_0} \frac{T_R}{T_W} \left(1 - e^{-\frac{t}{T_R}} \right). \quad (265)$$

Bild 41

Der zeitliche Verlauf der Rezeptorenbesetzung bei konstanter Giftkonzentration im Falle einer Reaktion 1. Ordnung nach Gl. (257).

Ordinate: Relative Rezeptorenbesetzung in Prozent

Abszisse: Zeit in Stunden



Im Bild 41 ist der zeitliche Verlauf der Rezeptoren-Besetzung nach Gl. (265) bei konstanter Giftkonzentration für zwei Zahlenbeispiele dargestellt, nämlich für $\frac{C}{R_0 T_W} = 0,5 \text{ 1/h}$ (A) und 1 1/h (B). Die Zeitkonstante für die Dissoziation der besetzten Rezeptoren ist in beiden Fällen mit $T_R = 0,2 \text{ h}$ angenommen worden, so daß der Ausdruck

$$\frac{C T_R}{R_0 T_W} = 0,1 \text{ (A) bzw. } 0,2 \text{ (B)}$$

wird. Bei der Auswahl der Zahlenwerte muß die für diese vereinfachten Ansätze geltende Voraussetzung berücksichtigt werden, daß nämlich die Konzentration der besetzten Rezeptoren C_R gegenüber der Anfangskonzentration R_0 der freien Rezeptoren so klein ist, daß $R_0 - C_R$ praktisch gleich R_0 , also konstant bleibt. Für stärkere Besetzungsgrade sind die Gl. (264) und (265) nicht anwendbar. Dann muß der vollständige Ansatz nach Gl. (241) benutzt werden.

Die Kurven zeigen, was schon aus der Gl. (265) hervorgeht, daß die Geschwindigkeit, mit der sich das Gleichgewicht einstellt, in diesem Falle unabhängig von der Giftkonzentration ist. Im übrigen führt die Gl. (265) grundsätzlich zu denselben Schlüssen wie die Gl. (264): Die relative Rezeptoren-Besetzung C_R/R_0 , welche die Wirkung bestimmt, ist über den ganzen zeitlichen Verlauf der Kurven

proportional der Konzentration C des Giftes am Wirkungsort, proportional dem Verhältnis der beiden Zeitkonstanten $\frac{T_R}{T_W}$ für die Reaktion zwischen Gift und Rezeptor und umgekehrt proportional der im Körper vorhandenen (Anfangs)konzentration R_0 der spezifischen Rezeptoren.

Darüber hinaus folgt aus Gl. (265) das weitere, wichtig erscheinende Ergebnis:

Der zeitliche Ablauf der Wirkung ist völlig unabhängig von der Größe der Zeitkonstante T_W für die Reaktion des Giftes mit den Rezeptoren, sondern hängt allein von der Zeitkonstante T_R für die Wiederaufsetzung der vom Gift besetzten Rezeptoren ab.

Die Zeitkonstante T_R , welche die Reversibilität der Reaktion angibt, ist also die Größe, welche die Art des Wirkungsablaufs und damit den Charakter einer Giftwirkung bestimmt. Dies Ergebnis wird im folgenden Abschnitt 19 zur Aufstellung der verschiedenen Gifftypen führen. Alle diese Folgerungen gelten ausschließlich für solche Pharmaka streng, deren Wirkung auf einer Reaktion erster Ordnung nach Gl. (263) beruht.

2. Ist die Giftkonzentration C am Wirkungsort nicht konstant, sondern zeitlichen Änderungen unterworfen, so ist die Gleichung, die ihren zeitlichen Ablauf angibt, in die Gl. (263) einzusetzen.

Der zeitliche Ablauf der Giftkonzentration an den verschiedenen Stellen des Körpers, die als Wirkungsorte in Frage kommen, ist für die wichtigsten Applikationsarten im vorangegangenen Teil II unserer Arbeit berechnet worden. Das Ergebnis wird unter den dort gemachten Voraussetzungen durch die allgemeine Form der Gl. (115) gegeben

$$C = D \left(k_1 e^{-\frac{t}{T_1}} + k_2 e^{-\frac{t}{T_2}} + k_3 e^{-\frac{t}{T_x}} \right). \quad (115)$$

In Gl. (263) eingesetzt wird damit

$$\frac{d C_R/R_0}{dt} = \frac{D}{R_0 T_W} \left(k_1 e^{-\frac{t}{T_1}} + k_2 e^{-\frac{t}{T_2}} + k_3 e^{-\frac{t}{T_x}} \right) - \frac{C_R/R_0}{T_R}. \quad (266)$$

Integrieren der Gl. (266) liefert

$$C_R/R_0 = P_1 e^{-\frac{t}{T_1}} + P_2 e^{-\frac{t}{T_2}} + P_3 e^{-\frac{t}{T_x}} + P_4 e^{-\frac{t}{T_R}}. \quad (267)$$

Wird Gl. (267) in (266) eingesetzt, so ergibt sich

$$\begin{aligned} P_1 \left(\frac{1}{T_R} - \frac{1}{T_1} \right) e^{-\frac{t}{T_1}} + P_2 \left(\frac{1}{T_R} - \frac{1}{T_2} \right) e^{-\frac{t}{T_2}} + P_3 \left(\frac{1}{T_R} - \frac{1}{T_x} \right) e^{-\frac{t}{T_x}} = \\ = \frac{D}{R_0 T_W} \left(k_1 e^{-\frac{t}{T_1}} + k_2 e^{-\frac{t}{T_2}} + k_3 e^{-\frac{t}{T_x}} \right). \end{aligned} \quad (268)$$

Da die Koeffizienten gleicher e-Funktionen die Gleichung für sich erfüllen müssen, folgt aus Gl. (268)

$$P_1 = \frac{D}{R_0 T_W} \frac{k_1}{\frac{1}{T_R} - \frac{1}{T_1}} = \frac{D}{R_0 T_W} P_1' \quad (269)$$

$$P_2 = \frac{D}{R_0 T_W} \frac{k_2}{\frac{1}{T_R} - \frac{1}{T_2}} = \frac{D}{R_0 T_W} P_2' \quad (270)$$

und

$$P_3 = \frac{D}{R_0 T_W} \frac{k_3}{\frac{1}{T_R} - \frac{1}{T_X}} = \frac{D}{R_0 T_W} P_3'. \quad (271)$$

Bei $t = 0$ ist auch $C_R = 0$. Daher folgt aus Gl. (267)

$$P_4 = -(P_1 + P_2 + P_3). \quad (272)$$

Nach Ausklammern von $\frac{D}{R_0 T_W}$ verwenden wir für den zweiten Quotienten in Gl. (269) bis (272) die Abkürzung P' .

Damit ergibt sich die Gleichung für die Konzentration der besetzten Rezeptoren nach Gl. (267) zu

$$C_R/R_0 = \frac{D}{R_0 T_W} \left(P_1' e^{-\frac{t}{T_1}} + P_2' e^{-\frac{t}{T_2}} + P_3' e^{-\frac{t}{T_X}} + P_4' e^{-\frac{t}{T_R}} \right). \quad (273)$$

Bei der hier durchgeführten Berechnung ist vorausgesetzt, daß die Konzentration des Giftes durch die Gl. (115) gegeben ist. Sie nimmt jedoch in dem Maße ab, in dem der Giftstoff an die Rezeptoren gebunden wird. Bei der Berechnung des zeitlichen Verlaufs der Giftkonzentration nach Teil II muß also dieser Bruchteil durch eine entsprechend stärkere Entgiftung, d. h. durch eine entsprechend kleinere Zeitkonstante der Entgiftung schon berücksichtigt sein (vgl. Abschnitt 17). Dies ist streng möglich, solange die relative Besetzung der Rezeptoren klein ist. Wenn keine anderen Entgiftungsvorgänge im betrachteten Gebiet stattfinden, ist nämlich T_W gleichzeitig die Zeitkonstante der Entgiftung, z. B. T_A .

Aus dem Ergebnis der Rechnung, das durch die Gl. (273) wiedergegeben wird, folgen einige grundsätzlich wichtige Schlüsse. Diese gelten jedoch nur für solche Pharmaka, deren Wirkung auf einer relativ geringen Rezeptoren-Besetzung beruht, die also nach der allgemeinen Gl. (263) reagieren.

1. Die Dosis D steht in der Gl. (273) ausschließlich vor der Klammer. Daher ist die relative Rezeptoren-Besetzung C_R/R_0 bzw. die durch sie bestimmte Wirkung über den ganzen zeitlichen Ablauf proportional der Dosis D . Aus diesem Grunde ergeben sich für alle Gifte, bei denen die hier gemachten Voraussetzungen erfüllt sind, sehr einfache Beziehungen zwischen Dosis und Wirkung sowie der Dosis und dem zeitlichen Ablauf der Wirkung. Die letzteren sollen im Abschnitt 24 behandelt werden.
2. Die Proportionalität zwischen Dosis und Wirkung bezieht sich nicht auf die absolute Höhe der Dosis, sondern auf ihren relativen Wert $\frac{D}{R_0}$.
3. Die Dosis hat keinen Einfluß auf den zeitlichen Ablauf der Kurve für die Rezeptoren-Besetzung.
4. Die Zeitkonstante T_W für die Kombination des Giftes mit den spezifischen Rezeptoren bestimmt die Stärke der Besetzung im gleichen Maße wie die Dosis. Auf den zeitlichen Verlauf der Kurve hat T_W ebensowenig Einfluß wie die Dosis D .
5. Die Zeitkonstante T_R bestimmt (gemeinsam mit den drei Zeitkonstanten für die Resorption, Giftverteilung und Ausscheidung) den zeitlichen Verlauf der Kurve für die Rezeptoren-Besetzung und für die von ihr abhängende Wirkung.

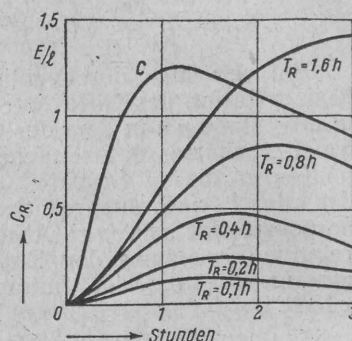
Für sich allein betrachtet, entscheidet die Größe T_R das Maß, in dem der Verlauf der Kurve für die Rezeptoren-Besetzung sowohl zeitlich als auch hinsichtlich der Höhe von dem der Kurve für die Giftkonzentration C abweicht.

Im Bild 42 sind die Ergebnisse einer Reihe von Zahlenbeispielen wiedergegeben, die mit den Werten des Zahlenbeispiels im Abschnitt 9 für den Fall der oralen Gabe des Giftes berechnet wurden. Für die Reaktion zwischen Gift und Rezeptor ist in allen Fällen eine Konstante $T_W = 1$ Std. angenommen worden. Sie ist also recht groß. Für andere Werte von T_W haben die Kurven der Rezeptoren-Besetzung grundsätzlich denselben zeitlichen Verlauf. Es ändert sich nur der Maßstab auf der Ordinate für C_R , und zwar erreicht die Rezeptoren-Besetzung um so höhere Werte, je kleiner T_W wird, also je schneller die Besetzung erfolgt. Es besteht umgekehrte Proportionalität, wie es der Gl. (273) entspricht.

Bild 42

Konzentrationskurven der besetzten Rezeptoren C_R/R_0 bei einem gegebenen Konzentrationsablauf des Giftes C für verschiedene Zeitkonstanten T_R der Wiederfreisetzung. Die „Zeitkonstante“ der Besetzung ist in allen Beispielen $T_W = 1$ Stunde

Ordinate: Relative Konzentration der besetzten Rezeptoren C_R bzw. des Giftes C in willkürlichen molaren Einheiten. Abszisse: Zeit in Stunden



Das Bild 42 läßt weiterhin erkennen, daß die Kurve der besetzten Rezeptoren um so später ihr Maximum erreicht, je größer die Zeitkonstante T_R der Freisetzung der Rezeptoren ist, also je langsamer diese erfolgt. Aus diesem Grunde werden bei Giftwirkungen um so längere „Latenzzeiten“ bis zum Eintritt des Wirkungsmaximums gefunden werden müssen, je weniger leicht die Wirkung reversibel ist. Wird eine ausgesprochene „Latenzzeit“ beobachtet, so deutet das also darauf hin, daß die Zeitkonstante T_R einen entsprechend großen Wert hat, die Wirkung langsam reversibel ist (vgl. die „ct-Gifte“ im Abschnitt 19). Andererseits wird eine bestimmte Teilwirkung bei diesen Giften gerade besonders schnell erreicht werden können, wie das Bild 42 erkennen läßt, vor allem dann, wenn die Zeitkonstante T_W klein ist.

Umgekehrt nähert sich der zeitliche Verlauf der Rezeptoren-Besetzung dem der Kurve für die Giftkonzentration um so mehr, je kleiner T_R wird, bis bei $T_R = 0,1$ Std. der zeitliche Verlauf der beiden Kurven für das besprochene Zahlenbeispiel praktisch zusammenfällt.

Dagegen kann das Ausmaß der Rezeptoren-Besetzung bei kleinen Werten für T_R relativ sehr klein sein, wie das Bild 42 zeigt. Hier wird also ein verhältnismäßig großer Teil der gegebenen Giftdosis nur dafür gebraucht, um in den Volumina des Körpers eine für die gefundene Rezeptoren-Besetzung ausreichende Konzentration des Giftes zu erzeugen, und der größte Teil des vorhandenen Giftes kommt überhaupt nicht zur Reaktion. Dieser Sachverhalt zeigt, daß aus der Anzahl von Molekülen, die bei gegebener Giftkonzentration rechnungsmäßig auf eine Zelle kommt, nicht ge-

geschlossen werden kann, daß sie alle mit der Zelle reagieren¹. Dies gilt vielmehr nur für einen Bruchteil der vorhandenen Anzahl, der durch das Verhältnis $\frac{T_R}{T_W}$ bestimmt wird und übrigens wahrscheinlich viel kleiner ist, als allgemein angenommen wird.

Bei großen Werten von T_R kann der „Nutzeffekt“ einer gegebenen Giftdosis sehr hoch sein, um bei $T_R \rightarrow \infty$ schließlich praktisch vollständig zu werden, sofern keine Entgiftung und Ausscheidung erfolgt. Daraus erklärt sich z. B. die hohe Wirksamkeit mancher krebserregender Substanzen bei Einwirkung kleinster Konzentrationen über lange Zeit.

19. Die verschiedenen Wirkungstypen.

Die Bedeutung der Zeitkonstanten.

Das erste Glied in der Kette der Dosis-Wirkungs-Beziehungen ist die Resorption des Pharmakons, von welcher der zeitliche Ablauf seiner Konzentration am Wirkungsort abhängt. Die maßgeblichen Vorgänge sind physikalischer Natur. Darauf folgt in den meisten Fällen eine chemische Reaktion des Giftes am Wirkungsort, die dann ihrerseits erst zur eigentlichen Wirkung führt. Sie ist als biologischer Vorgang einer mathematischen Behandlung naturgemäß weit weniger zugänglich als die vorangehenden physikalischen und chemischen Prozesse. Dennoch hängt die Wirkung notwendig sowohl in quantitativer Hinsicht als auch in ihrem zeitlichen Verlauf von der zugrunde liegenden Reaktion des Giftes mit funktionswichtigen Bestandteilen ab und diese wieder von den Resorptionsvorgängen.

Je mehr funktionswichtige „spezifische Rezeptoren“ eines Organismus vom Giftstoff besetzt sind, um so stärker ist die pharmakologische Wirkung. Die Besetzung dieser Rezeptoren wird dabei um so stärker ins Gewicht fallen, je weniger von ihnen im Körper vorhanden sind. Aus diesem Grunde ist die Wirkung meist eine Funktion der relativen Rezeptoren-Besetzung C_R/R_0 und nicht eine Funktion der absoluten Konzentration der besetzten Rezeptoren C_R . Diese Tatsache, die in der Literatur nicht genügend berücksichtigt wird, ist bei allen Überlegungen über die Dosis-Wirkungs-Beziehungen von grundlegender Bedeutung. Ihre Nichtbeachtung führt notwendig zu falschen Schlüssen.

Im einfachsten Falle ist die Wirkung der relativen Rezeptoren-Besetzung direkt proportional. Damit ist zugleich vorausgesetzt, daß mit beginnender Rezeptoren-Besetzung auch die Wirkung anfängt, beide also denselben Ausgangspunkt haben und bis zum Maximum von 100% in linearer Abhängigkeit stehen.

Es ist aber theoretisch möglich, daß es andere Gifte gibt, bei denen die Wirkung erst beginnt, wenn die relative Rezeptoren-Besetzung einen bestimmten Wert überschreitet. In diesen Fällen muß für die Dosis-Wirkungs-Beziehungen ein „Schwellenwert“ konstanter Größe sowohl für die Dosis als auch für die Zeit bis zum Eintritt der Wirkung gefunden werden. Die experimentellen Erfahrungen zeigen, daß dies für eine ganze Reihe von Giften gilt. Damit werden wir uns im Abschnitt 24 zu beschäftigen haben. Weiter kann der Maximalwert der Wirkung von 100% auftreten, wenn die relative Rezeptoren-Besetzung noch keineswegs 100% beträgt, sondern vielleicht erst einen kleinen Bruchteil ausmacht (s. Abschn. 18).

In diesem Sinne stellt der eingangs aufgestellte einfachste Fall, in dem eine direkte Proportionalität zwischen der relativen Rezeptoren-Besetzung und der Wirkung zu bestehen scheint, gewissermaßen nur einen Spezialfall dar, in dem der Schwellenwert und die Abweichung von der linearen Be-

ziehung so klein sind, daß sie vernachlässigt werden können. Die Abweichungen werden gerade in der Nähe von 0% und 100% am wenigsten praktisch in Erscheinung treten, weil die Genauigkeit der Beobachtung bei biologischen Versuchen in diesem Bereich aus methodischen Gründen sehr klein ist. Sie werden also häufiger sein, als aus der praktischen Erfahrung folgt.

Dieser kritische Vorbehalt ist vom theoretischen Standpunkt gegenüber der empirischen Feststellung¹ notwendig, daß die Gl. (246) und (247) für die Reaktion des Giftes mit spezifischen Rezeptoren bei den meisten Giften bereits die Beziehung zwischen der Giftkonzentration am Wirkungsort und der Wirkung selbst ausdrücken, die Wirkung also der relativen Rezeptorenbesetzung einfach proportional ist. Daß diese einfache Beziehung tatsächlich oft nur durch die Ungenauigkeit der Beobachtung vorgetäuscht sein wird, dafür spricht die praktische Erfahrung, denn die Untersuchung der Zeit-Wirkungs-Beziehungen (Abschnitt 24) liefert auch bei solchen Giften oft konstante „Schwellenwerte“, die hinsichtlich der Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen der einfachen Gl. (246) zu gehorchen scheinen. Ihre Gültigkeit stellt also nur eine Näherung dar, die für praktische Zwecke jedoch genügen kann.

Schließlich muß daran gedacht werden, daß die beobachtete Wirkung nicht unmittelbar aus der Reaktion des Giftes mit spezifischen Rezeptoren zu folgen braucht, sondern daß noch maßgebliche Zwischenreaktionen und Wirkungen eingeschaltet sein können. Das scheint aber nur in besonderen Fällen zuzutreffen.

Nach Clark¹ gibt die Gl. (247), die mit der Gl. (246) für die Beziehung zwischen Giftkonzentration C am Wirkungsort und der relativen Rezeptoren-Besetzung C_R/R_0 identisch ist, bei den meisten Giften den Zusammenhang zwischen der Giftkonzentration C und der Wirkung W an. In diesen Fällen kann also die Gl. (247) in der folgenden Form geschrieben werden

$$KC = \frac{W}{100 - W}. \quad (274)$$

D. h. die Wirkung ist der relativen Besetzung der Rezeptoren einfach gleichgesetzt

$$W = \frac{C_R}{R_0}. \quad (275)$$

Nach Gl. (274) ist in diesen vereinfachten Fällen

$$\frac{dW}{dt} = \frac{C}{R_0 T_W} - \frac{W}{T_R}, \quad (276)$$

und T_R ist hier die Zeitkonstante, welche zugleich die Reversibilität der Wirkung angibt. Demgemäß bestimmt T_R in sinngemäßer Anwendung des oben Gesagten den zeitlichen Verlauf der Wirkung und ihre Stärke (welch letztere im übrigen bei konstantem T_R der Zeitkonstante T_W proportional ist). Der Charakter einer Giftwirkung wird also in erster Linie durch die Zeitkonstante T_R , d. h. durch die Reversibilität der Wirkung bestimmt und nicht durch die Konstante der Rezeptoren-Besetzung T_W . Diese Abhängigkeit des Wirkungscharakters von der Reversibilität, der Zeitkonstante T_R , soll im folgenden kurz dargestellt werden.

a) Die Konzentrationsgifte.

Ist T_R klein gegenüber den andern Zeitkonstanten, die Wirkung also schnell reversibel, so fällt nach Bild 42 und dem oben Gesagten das Maximum der Wirkung mit dem Maximum der Giftkonzentration am Wirkungsort prak-

tisch zeitlich zusammen. Die Wirkungskurve hat etwa denselben zeitlichen Verlauf wie die Kurve der Giftkonzentration am Wirkungsort. Da die Stärke der Wirkung also stets der jeweils herrschenden Giftkonzentration entspricht, werden derartige Gifte mit Recht als „Konzentrationsgifte“ bezeichnet. Die Größe von T_W bestimmt hier lediglich den Bruchteil, der von der Konzentration des Giftes C mit den Rezeptoren R zur Reaktion kommt. Dieser Sachverhalt kann aus der Gl. (276) entnommen werden. Wenn nämlich T_R hinreichend klein ist, dann ist $\frac{W}{T_R}$ sehr groß gegen $\frac{dW}{dt}$, so daß dieses Glied vernachlässigt werden kann. Es stellt sich also der Gleichgewichtszustand praktisch stets sofort ein, d. h. es nähert sich $\frac{dW}{dt}$ dem Wert Null. Dann ist mit Gl. (276)

$$0 = \frac{C}{R_0 T_W} - \frac{W}{T_R} \quad (277)$$

oder allgemein

$$W = \frac{1}{R_0} \cdot \frac{T_R}{T_W} C. \quad (278)$$

Die Gl. (278) hat dieselbe Form wie die Gl. (264), so daß die dort gezogenen Schlußfolgerungen grundsätzlich auch hier gelten.

Der Quotient aus den beiden Zeitkonstanten der Rezeptoren-Besetzung bzw. Wirkung $\frac{T_R}{T_W}$ bestimmt hier die Höhe der Wirkungskurve und ist damit die charakteristische Größe, die die Wirksamkeit eines Giftes bei einem bestimmten Objekt angibt („Wirksamkeitskoeffizient“, vgl. Abschnitt 18 und 20). Die beiden Zeitkonstanten T_W und T_R haben nach Gl. (278) dagegen bei diesem Gifftyp keinen nennenswerten Einfluß mehr auf den zeitlichen Verlauf der Kurve der Rezeptoren-Besetzung bzw. Wirkung, der sich mit dem der Kurve für die Giftkonzentration praktisch deckt. Die Wirkung W ist über den ganzen Verlauf der Kurve proportional der relativen Giftkonzentration $\frac{C}{R_0}$ („Konzentrationsgifte“).

Wenn zwei Konzentrationsgifte, die beide an denselben spezifischen Rezeptoren angreifen, deren Wirkung also qualitativ die gleiche ist, hinsichtlich ihrer Wirksamkeit quantitativ verglichen werden sollen, so wäre für eine bestimmte Wirkung W nach Gl. (278) beim ersten Giftstoff

$$W = \frac{1}{R_0} \cdot \frac{T_{R1}}{T_{W1}} C_1 \quad (279)$$

und beim zweiten Gift

$$W = \frac{1}{R_0} \cdot \frac{T_{R2}}{T_{W2}} C_2. \quad (280)$$

Da nun W und R_0 bei beiden Giften gleich sein sollen, ist

$$\frac{T_{R1}}{T_{W1}} C_1 = \frac{T_{R2}}{T_{W2}} C_2 \quad (281)$$

und

$$\frac{C_1}{C_2} = \frac{T_{R2}/T_{W2}}{T_{R1}/T_{W1}}. \quad (282)$$

Die für eine bestimmte Rezeptoren-Besetzung bzw. Wirkung erforderlichen Konzentrationen zweier Gifte mit gleichem Angriffspunkt verhalten sich also umgekehrt zueinander wie die Quotienten ihrer Zeitkonstanten für die Rezeptoren-Besetzung.

b) Kumulierende Gifte.

Ist dagegen die Zeitkonstante T_R für die Reversibilität der Bindung des Giftes an die spezifischen Rezeptoren groß, ist also die Reversibilität gering, so ist der zeitliche Ablauf der Rezeptoren-Besetzung entsprechend verzögert. Das Wirkungsmaximum tritt um so später ein, je größer T_R ist (Bild 42). Aus diesem Grunde wird bei derartigen Giften eine ausgesprochene Latenzzeit in Erscheinung treten müssen. Wird eine solche beobachtet, so deutet sie darauf hin, daß die Besetzung der spezifischen Rezeptoren und damit auch die Wirkung nur langsam reversibel ist, daß die Zeitkonstante T_R groß ist. Eine quantitative Beziehung zwischen der Wirkungsstärke und der im gleichen Augenblick am Wirkungsort vorhandenen Giftkonzentration oder gar eine lineare Abhängigkeit zwischen beiden wie bei den „Konzentrationsgiften“ besteht hier nicht mehr. Vielmehr ist es für diesen Fall gerade charakteristisch, daß die Wirkung bzw. die diese verursachende Konzentration der besetzten Rezeptoren C_R nachhinkt und auch länger fortbesteht, als überhaupt noch freies Gift am Wirkungsort vorhanden ist. Bei zu schneller Wiederholung der Giftzufuhr muß deshalb eine (chemische) **K u m u l a t i o n** auftreten. Es sind die „kumulierenden“ Gifte.

Da sich das Gleichgewicht zwischen der vorhandenen Giftkonzentration und der Rezeptoren-Besetzung bzw. Wirkung bei diesem Giftyp langsam einstellt, muß der Zeitfaktor bei kumulierenden Giften entsprechend berücksichtigt werden. Eine bestimmte, als Test dienende Wirkung tritt in um so kürzerer Zeit t ein, je höher die angewendete Giftkonzentration c ist. Diese „ c t -Beziehungen“, die grundsätzlich bei allen Giftypen in irgendeiner Form auftreten, sollen im Abschnitt 24 behandelt werden.

c) Die „ c t -Gifte“.

Ist im Extremfalle $T_R = \infty$, die Wirkung bzw. Rezeptoren-Besetzung praktisch irreversibel, so wird das subtraktive Glied in Gl. (241) bzw. (263), das die Geschwindigkeit der rückläufigen Reaktion angibt, gleich Null

$$\frac{C_R/R_0}{T_R} = 0, \quad (283)$$

und die „vollständige“ Gl. (241) vereinfacht sich zu

$$\frac{d C_R/R_0}{dt} = K C (1 - C_R/R_0), \quad (284)$$

wobei an Stelle der absoluten Konzentration der besetzten Rezeptoren C_R die relative Rezeptoren-Besetzung C_R/R_0 eingeführt wurde (Division durch R_0).

Bei zeitlich konstanter Konzentration C des Giftes ergibt Integrieren der Gl. (284)

$$C_R/R_0 = 1 - e^{-K C t}. \quad (285)$$

Wird die Gl. (283) in die vereinfachte Gl. (263) eingesetzt, so folgt

$$\frac{d C_R/R_0}{dt} = \frac{1}{R_0 T_W} C \quad (286)$$

und bei konstantem C integriert:

$$C_R/R_0 = \frac{1}{R_0 T_W} C t. \quad (287)$$

Diese Gl. (284) bis (287) geben gleichzeitig den Inhalt der ebenfalls auf Wahrscheinlichkeitsüberlegungen beruhenden „Treffertheorie“ für die Aus-

lösung von Mutationen und letalen Effekten durch Strahlen wieder²⁸, deren wesentliches Merkmal demnach auch in der Irreversibilität des Effektes liegt.

Die Irreversibilität der Wirkung bzw. der Rezeptoren-Besetzung hat zur Folge, daß die Wirkung fortgesetzt weiterwächst, solange überhaupt noch Giftstoff vorhanden ist, und zwar ist die Zunahme der Wirkung in der Zeiteinheit $\frac{dW}{dt}$ um so größer, je höher im gleichen Zeitpunkt die Giftkonzentration C ist. Es ist also dieser Gifttyp grob gekennzeichnet durch die Beziehung

$$\frac{dW}{dt} \sim C. \quad (288)$$

Die im Zeitpunkt t aufgelaufene Wirkung hängt daher vom Integral der Giftkonzentration über die Zeit ab. Im einfachsten Falle, wenn die Giftkonzentration konstant ist, ist die Wirkung durch das Produkt aus Konzentration und Zeit der Einwirkung gegeben. Es ist also gemäß Gl. (287) hier

$$W \text{ bzw. } C_R/R_0 = \frac{1}{R_0 T_W} C t \quad (287a)$$

und für einen bestimmten Wert von W gilt die Beziehung

$$c t = \text{konst} \quad (289)$$

Daher heißen diese Substanzen „c t-Gifte“ oder besser „Summationsgifte“. Bei ihnen werden unter Umständen exzessiv lange Latenzzeiten beobachtet.

Nach diesen Untersuchungen sind die Besonderheiten der „c t-Gifte“ überall da in Betracht zu ziehen, wo irreversible Effekte auftreten bzw. angestrebt werden. Hierher gehören die cancerogene Wirkung, die an anderer Stelle²⁸ von uns ausführlich behandelt wurde, und die letale Wirkung, also auch die Abtötung von Krankheitserregern durch Desinfektionsmittel und Chemotherapeutika. Bei allen diesen Giften ist also nicht einfach die Höhe der Giftkonzentration C allein entscheidend für den Effekt, wie dies bei den „Konzentrationsgiften“ in erster Näherung der Fall ist, sondern ebenso die Zeitdauer, über die sich die Einwirkung erstreckt. Es erscheint notwendig, diesem Sachverhalt nicht nur bei experimentellen Untersuchungen und bei der Entwicklung neuer Arzneimittel Rechnung zu tragen, sondern auch bei der klinischen Chemotherapie und Desinfektion.

Die Gl. (285) und (287) entsprechen der Formulierung, die Blau und Altenburger²⁹ aus experimentellen Beobachtungen an Strahlenwirkungen ableiteten. Die wesentliche Bedingung für ihre Gültigkeit liegt in der Irreversibilität der Rezeptoren-Veränderung (siehe oben).

Die Auslösung von Mutationen, von krebsigen Entartungen und von letalen Effekten an der Zelle beruhen auf irreversiblen Wirkungen physikalischer oder chemischer Agentien. Das besondere Merkmal dieser Wirkungen ist darin gelegen, daß sie an spezifischen Rezeptoren angreifen, die nicht ersetzbare „höchstwertige“ Funktionseinheiten der Zelle sind. Soweit diese zur Selbstreproduktion befähigt sind oder die Eigenschaft von Steuerungscentren für „niederwertige“ Umsetzungen und Funktionen haben, kann ihre Veränderung zu „Verstärkereffekten“ führen (Jordan³⁰).

Die Anzahl solcher „höchstwertigen“ Rezeptoren in der Zelle kann so klein sein, daß die Wirkung mit steigender Rezeptoren-Besetzung nicht mehr kontinuierlich zunimmt, sondern in einzelnen Wirkungsquanten. Hier ergibt sich die Verbindung zur sogenannten „Treffertheorie“ der Strah-

²⁸ Lit. s. „Mutationsforschung in der Vererbungslehre“, Dresden 1937, I. B. Pansch, A. N. Pansch, A. N. Pansch und P. P. Peyron, Naturwiss. 33, 27 (1946). Vgl. ferner die cancerogene Wirkung: H. Druckrey, Klin. Wschr. 22, 532 (1943), Druckrey, H. u. K. Küpfmüller, Zschr. f. Naturforschung, z. Z. 3b, 254 (1948).

²⁹ M. Blau und K. Altenburger, Zschr. Physik 12 (1927).

³⁰ Lit. s. G. Schubert, „Kernphysik und Medizin“, Göttingen (1947).

lenwirkung (Dessauer, Rajewsky³⁰). Ist die Anzahl der spezifischen Rezeptoren je Zelle $R_0 = 1$, so kann ein einzelner Treffer einen vollen Effekt erzeugen, wie dies z. B. für die Auslösung von Gen-Mutationen durch Strahlen gilt²⁸. Das sind „Alles- oder Nichts“-Wirkungen im strengen Sinne.

Bei solchen Vorgängen ist folgender Sachverhalt zu berücksichtigen: Im allgemeinen hängt die Stärke einer pharmakologischen Wirkung nach Gl. (256) davon ab, welcher Bruchteil C_R/R_0 von den vorhandenen spezifischen Rezeptoren durch das Gift verändert wurde. Die Veränderung einer bestimmten Zahl C_R der vorhandenen Rezeptoren R_0 fällt also um so weniger ins Gewicht, je mehr Rezeptoren gleicher Art und Funktion in der Zelle vorhanden sind. Sind dagegen die für das Agens gleich empfindlichen spezifischen Rezeptoren ihrer biologischen Funktion nach verschieden (z. B. Gene), so wird die Wirkung durch die absolute Zahl der veränderten Rezeptoren C_R und nicht durch das Verhältnis C_R/C_0 bestimmt. In diesem Falle ist die Wirkung einer gegebenen Dosis um so stärker und tritt um so schneller ein, je größer die Zahl der empfindlichen Rezeptoren R_0 im Wirkungsbereich des Agens ist²⁸.

Der Typ der „ct Gift“-Wirkung wurde in strenger Form bei zwei sehr wichtigen biologischen Vorgängen gefunden, nämlich bei der Auslösung von Mutationen durch Strahlen²⁸ (s. ferner Holthusen, Langendorff³⁰) und bei der Erzeugung von Krebs durch para-Dimethylaminoazobenzol (Druckrey²⁸).

Das wesentliche Merkmal dieser beiden Effekte liegt in ihrer Irreversibilität. Demgemäß hängt die Wirkung nach Gl. (289) nicht nur von der angewandten „Konzentration“ des Agens allein ab, sondern ebenso auch von der Zeit, über die sie einwirkte, d. h. also von der applizierten Menge (Dosis), unabhängig davon, auf welchen Zeitraum diese verteilt wurde.

Bei manchen Strahlenwirkungen (z. B. auf wachsende Gewebe) ist die Wirksamkeit der Strahlen sogar größer, wenn die Dosis auf einen größeren Zeitraum verteilt wird. Dies wird wohl mit Recht darauf bezogen, daß die Zellen unter der Bestrahlung gegen weitere Strahlendosen empfindlicher werden, also in einen vom normalen abweichenden „allobiotischen“ Zustand kommen.

d) Der „allobiotische“ Zustand.

Auch bei vielen „Konzentrationsgiften“ mit scheinbar schnell und vollständig reversibler Wirkung kann doch ein mehr oder minder kleiner Teil der Wirkung bzw. einer „Nebenwirkung“ irreversibel oder schwer reversibel fortbestehen bleiben, der bei seltener Anwendung des Pharmakons zwar nicht in Erscheinung zu treten braucht, wohl aber dann, wenn die Anwendung über lange Zeit oft wiederholt wird. Daraus geht hervor, daß die Zellen auch schon nach einmaliger Anwendung des Giftes nicht absolut vollkommen in den alten Zustand zurückkehren, sondern nach Maßgabe der Reversibilität der Wirkung wenigstens eine Zeitlang noch in einem, wenn auch oft unmerklich veränderten Zustand verharren, der als „Allobiose“ (Heubner) bezeichnet wird.

In den meisten Fällen wird dies dadurch bedingt sein, daß der Giftstoff neben seiner schnell reversiblen Hauptwirkung, die ihn als „Konzentrationsgift“ erscheinen läßt, noch eine zweite Wirkung anderer Art besitzt, die schwer oder gar nicht reversibel ist (z. B. Chloroform). Der „allobiotische Zustand“ könnte auch als eine Art „Nachwirkungserscheinung“ gedeutet werden, die dadurch bedingt ist, daß die Zeitkonstante T_R nur einen mittleren Wert darstellt, während die Einzelwerte in einem weiten Bereich streuen, der auch sehr hohe Werte umfaßt (Gaußsche bzw. Maxwell-Boltzmannsche Verteilung).

Andererseits legt diese bei Durchführung langfristiger oder oft wiederholter Versuche häufiger beobachtete Erscheinung den Gedanken nahe, daß eine absolut vollständige Reversibilität der Rezeptoren-Besetzung nicht angenommen werden kann, ebenso wie es auch eine wirklich vollständige Reversibilität chemischer Reaktionen im strengen Sinne nicht gibt. In unserem Falle bedeutet dies, daß stets ein gewisser Bruchteil der spezifischen Rezeptoren doch irreversibel verändert wird. Dieser Bruchteil kann bei einmaliger Reaktion unmerklich klein sein, wird aber durch Summation in Erscheinung treten, wenn die betrachteten Rezeptoren häufig hintereinander „reversibel“ reagieren. Das steht in Einklang mit der Erfahrung der Chemie, daß nämlich bei Substanzen, die häufig hintereinander in Kreisprozessen reagieren, wie Katalysatoren und Fermenten, ein „Verbrauch“ stattfindet (siehe oben!).

Diese Überlegungen über das wichtige Problem der „Allobiose“ bezogen sich nur auf die Reversibilität der Rezeptoren-Besetzung. Ferner spricht vieles dafür, daß auch die durch die Rezeptoren-Besetzung ausgelöste Wirkung zu einem kleinen Teil in ähnlicher Weise relativ schwer oder gar nicht reversibel sein kann, und zwar um so ausgesprochener, je stärker und andauernder die Wirkung war. Solche Gesichtspunkte sind nicht nur für das Problem der chronischen Vergiftung mit ausgesprochen subtoxischen Dosen wichtig, sondern auch für physiologische Prozesse, weil sie eine gewisse Erklärung für die noch recht dunklen Alterungs- und Abnutzungsvorgänge im lebenden Organismus geben können.

Bei diesen Überlegungen über die „Reversibilität“ ist indessen zu berücksichtigen, daß der lebende Organismus durch irreversible Effekte verlorengegangene Substanz noch durch *Reparation* ersetzen kann, soweit er dazu befähigt ist. Diese *Reparation* ist zunächst in die Zeitkonstante T_R mit eingeschlossen zu denken. Allobiotische Zustände werden daher nur insoweit auftreten können, als auch keine *Reparation* erfolgt bzw. diese mit dem Verlust nicht Schritt halten kann. *Reversion* und *Reparation* sind zwei grundsätzlich verschiedene Vorgänge. Die *Reversion* mag vorwiegend den Vorgang der Rezeptoren-Besetzung betreffen. Ihre Zeitkonstante ist insoweit durch T_R berücksichtigt. Die *Reparation* ist demgegenüber ein rein biologischer Prozeß, der eigengesetzlich verläuft und daher auch eine eigene Zeitkonstante hat. Diese Verhältnisse werden unten behandelt werden.

Fassen wir zunächst für den einfachen Fall, daß die relative Rezeptoren-Besetzung bereits die Wirkung angibt, zusammen, welche Grundtypen der Giftwirkung in den beiden Extremfällen $T_R \rightarrow 0$ und $T_R \rightarrow \infty$ auftreten müssen, so ergeben sich die folgenden zwei Fälle:

1. Die *Stärke* der Wirkung entspricht über den ganzen zeitlichen Verlauf der Giftkonzentration. Es ist also

$$W = f(c), \quad (290)$$

wobei $f(c)$ eine Funktion von c bedeuten soll. Im einfachsten Falle wäre

$$W \sim c. \quad (291)$$

Das sind die „*Konzentrationsgifte*“. Sie sind dadurch ausgezeichnet, daß ihre Wirkung schnell reversibel ist. Konzentrationsgifte mit langsam reversibler Wirkung sind theoretisch unmöglich.

2. Die *Zunahme* der Wirkung in der Zeiteinheit ist eine monoton zunehmende Funktion der Giftkonzentration c

$$\frac{dW}{dt} = f(c), \quad (292)$$

z. B. eine proportionale

$$\frac{dW}{dt} \sim c, \quad (288)$$

und die Stärke der im Zeitpunkt t aufgelaufenen Wirkung entspricht dem Integral der Giftkonzentration über die Zeit

$$W \sim \int_0^t c \, dt, \quad (293)$$

also der Menge des insgesamt applizierten Giftes.

Das sind die „ c -t-Gifte“. Ihre Wirkung ist irreversibel und tritt erst nach einer typischen Latenzzeit auf.

e) Die Reversibilität der Wirkung.

Verstärkereffekte.

Bei diesen Überlegungen ist die vereinfachende Annahme gemacht worden, daß zwischen der Wirkung W und der relativen Rezeptoren-Besetzung C_R/R_0 stets eine einfache Proportionalität besteht und die Besetzung der Rezeptoren bereits die Wirkung angibt. Das braucht nun nicht der Fall zu sein. Vor allem ist, wie einleitend ausgeführt wurde, die Beziehung zwischen der Giftkonzentration und der Wirkung keine unmittelbare; vielmehr liegen wenigstens zwei Stufen vor. Die erste ist die durch das Gift herbeigeführte Rezeptoren-Besetzung, die zweite die dieser folgende Wirkung. Daher kann die Reversibilität der Wirkung dieselbe Bedeutung für den Wirkungscharakter des Giftes haben wie die Reversibilität der Rezeptoren-Besetzung, die durch die Zeitkonstante T_R berücksichtigt wurde. Bezeichnen wir die Reversibilität der Wirkung durch die Zeitkonstante T_w , so ergeben sich für die Abhängigkeit der Rezeptoren-Besetzung von der Giftkonzentration und der Wirkung von der Rezeptoren-Besetzung sowie für die Abhängigkeit der Wirkung von der Giftkonzentration (für die extremen Werte der Zeitkonstanten) die in der Tabelle 2 zusammengestellten Möglichkeiten.

Die Reversibilität einer Wirkung hat indessen als biologische Eigenschaft nicht die Natur einer physikalischen Konstanten. Vielmehr lehrt die Erfahrung, daß eine pharmakologische Wirkung um so schwerer reversibel oder reparabel ist, je stärker die Wirkung war und vor allem, je länger sie dauerte.

Zeitkonstante der Reversibilität der Rezeptoren-Besetzung	Abhängigkeit der Rezeptoren-Besetzung von der Giftkonzentration	Zeitkonstante der Reversibilität der Wirkung	Abhängigkeit der Wirkung von der Rezeptoren-Besetzung	Abhängigkeit der Wirkung von der Giftkonzentration	Gifttyp
$T_R \rightarrow 0$	$C_R \sim c$	$T_w \rightarrow 0$	$W \sim C_R$	$W \sim c$	„Konzentrationsgift“
		$T_w \rightarrow \infty$	$W \sim \int C_R dt$	$W \sim \int c \, dt$	„c t-Gift“
$T_R \rightarrow \infty$	$C_R \sim \int c \, dt$	$T_w \rightarrow 0$	$W \sim C_R$	$W \sim \int c \, dt$	„c t-Gift“
		$T_w \rightarrow \infty$	$W \sim \int C_R dt$	$W \sim \int \int c \, dt \, dt$	„Verstärkerwirkung“

Tabelle 2. Die theoretisch möglichen Beziehungen zwischen der Giftkonzentration c und der Wirkung W in Abhängigkeit von der Größe der Zeitkonstanten T_R für die Reversibilität der Rezeptoren-Besetzung durch das Gift und der Größe der Zeitkonstanten T_w für die Reversibilität der Wirkung.

c = Giftkonzentration, C_R = Konzentration der besetzten Rezeptoren.

Nach Tabelle 2 liegt ein „Konzentrationsgift“ nur dann vor, wenn beide Zeitkonstanten T_R und T_r sehr klein sind, also sowohl die Rezeptorenbesetzung als auch die Wirkung schnell reversibel sind.

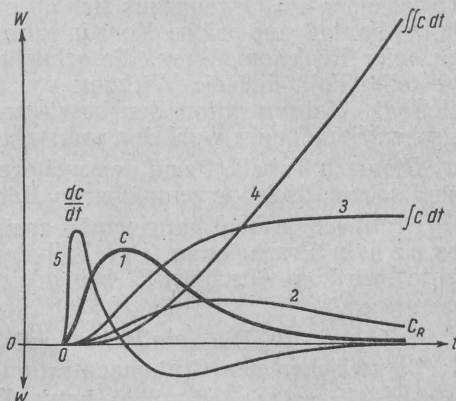
Ist dagegen nur eine der beiden Zeitkonstanten sehr groß, so nähert sich das betreffende Gift um so mehr dem Typ des „c t-Giftes“, je größer diese Zeitkonstante ist. Es sind demnach zwei Typen der „c t-Gifte“ möglich. (Vgl. hier die „chemische“ und die „dynamische“ Kumulation!)

Wenn sich beide Zeitkonstanten dem Wert ∞ nähern, ist also sowohl die Rezeptoren-Besetzung als auch die durch sie ausgelöste Wirkung irreversibel und irreparabel, so kommt es mit der Zeit zu einer enormen Wirkungsverstärkung. Die Wirkung entspricht dem doppelten Integral aus der Giftkonzentration über die Zeit (Bild 43). Bei derartigen Giften kann also unter Umständen während der Zeit ihrer Einwirkung überhaupt kein sichtbarer Effekt auftreten, während später, wenn das wirksame Agens vielleicht

Bild 43. Fünf grundsätzlich mögliche Beziehungen zwischen der Giftkonzentration c u. der Wirkung W (schematisch)

1. Konzentrationsgift $W \sim c$
2. Kumulierendes Gift, z. B. $W \sim C_R$
3. c t Gift $W \sim \int c dt$
4. Verstärker-Wirkung $W \sim \iint c dt$
5. Potentialgift $W \sim \frac{dc}{dt}$

Der zeitliche Ablauf der Giftkonzentration C am Wirkungsort, der zur Berechnung all. Kurven benutzt wurde, ist durch Kurve 1 (stark ausgezogen) gegeben



schon längst ausgeschaltet ist, immer zunehmende und schließlich katastrophale Wirkungen an der Zelle bzw. am Organismus auftreten (siehe Bild 54), die sich scheinbar aus sich selbst verstärken. Ähnliche Phänomene sind bei Strahlenwirkungen beobachtet worden, wo sie zur Aufstellung der „Verstärkertheorie“ (Jordan) der Organismen geführt haben. Da hierbei die Irreversibilität einer biologischen Wirkung eine Rolle spielt, wird hier die ganze undurchsichtige Variabilität belebter Systeme zu beobachten sein.

f) Die Potentialgifte.

Vom theoretischen Standpunkt besteht noch die Möglichkeit, die auch aus der experimentellen Erfahrung folgt, daß die (Stärke der) Wirkung durch die Steilheit des An- und Abflutens der Giftkonzentration am Wirkungsort bestimmt wird bzw. durch die Geschwindigkeit, mit der sich die relative Konzentration der besetzten Rezeptoren im Zeitelement dt ändert. Hierfür bestehen also wieder zwei Fälle, nämlich

$$W \sim \frac{dc}{dt} \quad (294)$$

und

$$W \sim \frac{d C_R / R_0}{dt} \quad (295)$$

Das sind die „Potentialgifte“ im engeren Sinne von Straub³¹. Bei diesem Gifftyp ist die Wirkung $W = 0$, solange die Giftkonzentration am Wirkungsort sich nicht ändert, ohne Rücksicht darauf, wie hoch die Konzentration ist (Straub). Ändert sich die Giftkonzentration langsam, so daß $\frac{dc}{dt}$ unter einem bestimmten Schwellenwert bleibt („Einschleichen“), so braucht ebenfalls keine nachweisbare Wirkung vorhanden zu sein. Andererseits können auch bei Abnahme der Giftkonzentration, also bei negativem $\frac{dc}{dt}$ wieder Effekte auftreten („Auswascheffekte“).

Derartige Potentialgiftwirkungen sind in verschiedener Hinsicht möglich. Der einfachste Fall ist der, daß für das Auftreten einer Wirkung ein Konzentrationsgefälle (Potential) zwischen zwei Orten vorhanden sein muß (Gremels), damit der Wert des Differentialquotienten in Gl. (294) oder (295) genügend groß wird. Eine andere Möglichkeit läge darin, daß ein Organ oder ein Organismus sich an ein unphysiologisches Milieu „anpassen“ kann, so daß nur solche Konzentrationsänderungen empfunden werden bzw. zu einer Reaktion führen, die schneller verlaufen. Der durch Gl. (295) dargestellte Fall, daß die Wirkung von der Geschwindigkeit abhängt, mit der sich die Konzentration der besetzten Rezeptoren ändert, ist vom theoretischen Standpunkt wohl der wahrscheinlichste.

Die nach Tabelle 2 und den weiteren Ausführungen behandelten Gifftypen sind schematisch kurvenmäßig im Bild 43 dargestellt.

Praktisch treten naturgemäß meist Mischfälle und Zwischentypen in Erscheinung. Der Fall der „Konkurrenzgifte“ und der „Blockgifte“ wird im Abschnitt 21 behandelt werden.

20. Die „statische“ und „dynamische“ Beziehung zwischen der Giftkonzentration und der Rezeptoren-Besetzung bzw. -Wirkung.

Die im Abschnitt 18 durchgeführten Berechnungen betrafen alle den Fall, daß die Konzentration der „besetzten Rezeptoren“ C_R auch bei voller Wirkungsstärke klein ist gegenüber der Anfangskonzentration der spezifischen Rezeptoren R_0 , so daß die letztere über den ganzen zeitlichen Verlauf als praktisch konstant angesehen werden kann. Nur insoweit das zutrifft, d. h. man sich im linearen Anfangsteil der hyperbolischen Reaktionskurve befindet und praktisch eine Reaktion 1. Ordnung vorliegt, gelten die vereinfachten Formulierungen der Gl. (260) bis (282). Ist dies aber nicht der Fall, muß also für das Zustandekommen der Wirkung ein großer Teil der spezifischen Rezeptoren durch das Gift besetzt werden, so muß die Berechnung von der strengen Gl. (241) ausgehen

$$\frac{dC_R}{dt} = K C (R_0 - C_R) - \frac{C_R}{T_R} \quad (241)$$

Führen wir hier die relative Besetzung der Rezeptoren C_R/R_0 ein und an Stelle der Reaktionskonstante $K R_0$ wieder wie oben in Gl. (259) $\frac{1}{T_W}$ so lautet die Gl. (241) nun

$$\frac{dC_R/R_0}{dt} = \frac{C (1 - C_R/R_0)}{R_0 T_W} - \frac{C_R/R_0}{T_R} \quad (296)$$

³¹ Straub, W., Pflügers Archiv 119 (1907); Kahlson, G., Arch. exp. Path. u. Pharm. 169, 44 (1932).

a) Der Gleichgewichtszustand; die „statischen“ Beziehungen.

Aus Gl. (296) ergibt sich unmittelbar die Besetzung der Rezeptoren im Gleichgewicht, wenn

$$\frac{d C_R/R_0}{dt} = 0$$

gesetzt wird, zu

$$C_R/R_0 = \frac{\frac{C}{R_0} \frac{T_R}{T_W}}{1 + \frac{C}{R_0} \frac{T_R}{T_W}} \quad (297)$$

Die durch Gl. (297) ausgedrückte Beziehung zwischen der Giftkonzentration am Wirkungsort und der relativen Stärke der Rezeptoren-Besetzung (bzw. der Wirkung) nach eingetretenem Gleichgewicht ist im Bild 44 für einige Werte von $\frac{T_R}{T_W}$ dargestellt. Diese im Gleichgewichtszustand bestehende „statische“ Beziehung zwischen der Giftkonzentration und der

Wirkung gilt nicht für ein hier gewähltes Zahlenbeispiel, sondern wie die Gl. (297) zeigt, ganz allgemein für den Fall der bimolekularen Reaktion eines Giftes mit spezifischen Rezeptoren. Die an den Ordinaten und Kurven angegebenen Zahlen sind dimensionslose Verhältniszahlen und daher allgemeingültig für alle Gifte, die nach Gl. (296) mit spezifischen Rezeptoren reagieren.

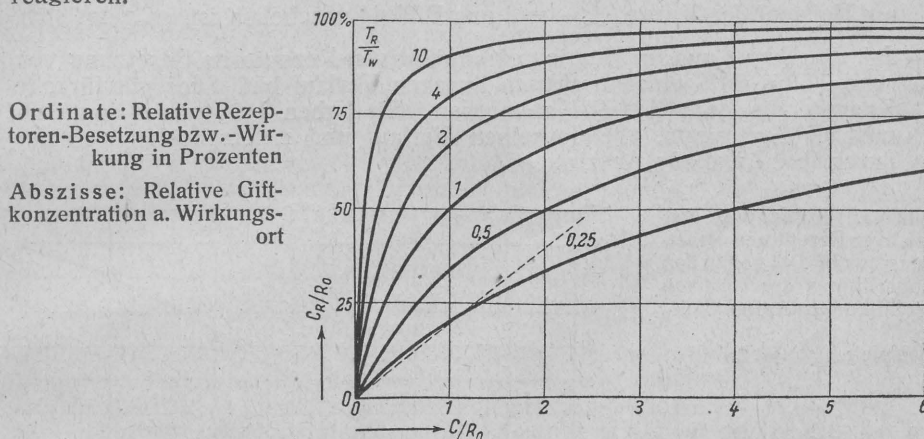


Bild 44. Relative Besetzung der Rezeptoren C_R/R_0 bzw. Wirkung W in Abhängigkeit von der Giftkonzentration C für verschiedene Quotienten der Zeitkonstanten im Gleichgewicht nach Gl. (289). Allgemeingültige „statische“ Beziehung

Für die Bedeutung der Zeitkonstanten T_R und T_W läßt das Bild 44 erkennen, daß eine Substanz um so giftiger ist, je größer T_R gegenüber T_W ist (vgl. die Reaktionskonstanten von Sauerstoff und Kohlenoxydhämoglobin). Der Quotient aus beiden Zeitkonstanten kann daher allgemein als „Index der Wirksamkeit“ eines Pharmakons gelten. Das ist ein grundsätzlich wichtiges Ergebnis. Den ebenfalls stets wiederkehrenden Quotienten $\frac{T_R}{R_0 T_W}$ bezeichnen wir demgegenüber als „Index der relativen Wirksamkeit“.

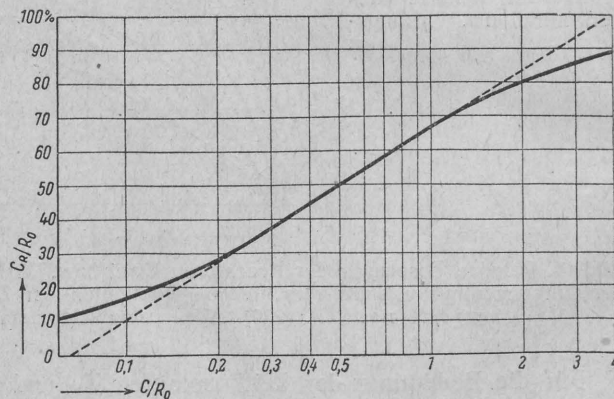
Die Konzentrations-Wirkungs-Kurven im Bild 44 weisen einige Besonderheiten auf, die für das Verständnis der empirisch gefundenen, schein-

bar verschiedenartigen Beziehungen zwischen Konzentration und Wirkung von Giften praktisch bedeutsam sind. Auf sie hat bereits Clark¹ hingewiesen.

1. Der Anfangsteil der hyperbolischen Kurven hat bis zu einer Rezeptoren-Besetzung von 25% einen praktisch linearen Verlauf. Das ist bei Kurve 0,25 im Bild 44 durch eine Gerade angedeutet, trifft aber grundsätzlich für alle Kurven zu, da alle Kurven ähnlich sind und sich nur durch den Maßstab auf der Abszisse voneinander unterscheiden. Da die Abweichung des Anfangsteils von der Geraden im bezeichneten Bereich nur 5 bis 10% beträgt, tritt sie bei biologischen Versuchen, die mit einer größeren Streuung belastet sind, nicht in Erscheinung. Aus diesem Grunde wird eine einfache lineare Beziehung zwischen Dosis und Wirkung bei allen den Pharmaka beobachtet werden, bei denen schon eine Rezeptoren-Besetzung von weniger als 25% zur vollen Wirkung führt oder bei denen aus anderen Gründen nur der Anfangsbereich der Rezeptoren-Besetzung betrachtet wird. Umgekehrt deutet die Feststellung einer einfachen linearen Beziehung darauf hin, daß die Wirkung des Pharmakons in dem betrachteten Wirkungsbereich auf einer relativ geringen Rezeptoren-Besetzung beruht. Diese Gifte wurden im Abschnitt 18 als „einfachster Fall“ ausführlich behandelt.
2. Wird die relative Rezeptoren-Besetzung gegen den Logarithmus der Konzentration bzw. Dosis des Giftes aufgetragen, wie dies im Bild 45 am Beispiel der Kurve $\frac{T_R}{T_W} = 2$ aus Bild 44 geschehen ist, so zeigt sich, daß die Kurve nun im Bereich einer relativen Rezeptoren-Besetzung von rund 20 bis 80% einen praktisch linearen Verlauf hat. Dies gilt für alle Kurven, die der Gl. (297) gehorchen. Sie haben bei einfach logarithmischer Auftragung alle denselben Verlauf und unterscheiden sich nur durch ihre Lage zur Abszisse.

Bild 45. Auftragung der relativen Rezeptoren-Besetzung aus Bild 44 gegen den Logarithmus der relativen Giftkonzentration C_R/R_0

Beispiel: $\frac{T_R}{T_W} = 2$



Da nach Clark¹ die relative Rezeptoren-Besetzung bei den meisten Pharmaka bereits die Wirkung angibt und der Bereich zwischen 20 und 80% der Wirkung schon aus methodischen Gründen für quantitative Untersuchungen gewöhnlich benutzt wird, ist damit erklärt, daß in der Pharmakologie eine lineare Beziehung zwischen der Wirkung und dem Logarithmus der Dosis bzw. Giftkonzentration so häufig beobachtet wird. Gleichzeitig folgt daraus die Begründung dafür, daß bei Wirkungen unterhalb 20% und oberhalb 80% erhebliche Abweichungen

von der einfach logarithmischen Beziehung gefunden werden, sofern dieser Bereich nicht unterhalb des „Schwellenwertes“ oder oberhalb der meßbaren Wirkung liegt.

In Umkehrung der hier besprochenen Verhältnisse deutet der Befund einer linearen Beziehung zwischen der Wirkung und dem Logarithmus der Dosis darauf hin, daß bei dem betrachteten Pharmakon die Wirkung mit einer relativ starken Rezeptoren-Besetzung verbunden ist und daß zwischen dieser und der -Wirkung ein einfacher quantitativer Zusammenhang bestehen muß.

Die hier durchgeführten Untersuchungen zeigen, daß die beiden Hauptformen der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung, die empirisch gefunden wurden, nämlich die einfach lineare und die logarithmisch lineare, nicht als Ausdruck grundsätzlich verschiedener Wirkungsmechanismen angesehen werden dürfen, sondern wahrscheinlich derselben Gleichung folgen und als Teile einer hyperbolischen Kurve aufzufassen sind. Der Unterschied liegt darin, daß im einen Falle schon eine relativ geringe Rezeptoren-Besetzung zur Wirkung führt, im andern Falle erst eine relativ große. Die zugrunde liegende Gleichung ist die einer bimolekularen Reaktion erster oder zweiter Ordnung bzw. die eines Adsorptionsvorganges. Vor allem kann aus der Tatsache, daß die Auftragung der Wirkung gegen den Logarithmus der Konzentration bei einem Pharmakon eine Gerade ergibt, nicht geschlossen werden, daß dem Vorgang eine Exponentialfunktion zugrunde liegt, wie das oft geschah.

So klar damit die hier erörterten Zusammenhänge erscheinen, darf auf der andern Seite nicht vergessen werden, daß es sich nur um einige von vielen möglichen Gesetzmäßigkeiten handelt, die bei ihrer praktischen Manifestation durch die ganze Fülle der biologischen Variationsmöglichkeiten weitgehend kompliziert und modifiziert sein können. Immerhin glauben wir, daß die Entwicklung klarer Vorstellungen gerade auf diesem Gebiet nicht nur für den Fortschritt der Forschung eine notwendige Voraussetzung ist, sondern auch für die praktische Arzneitherapie und die Entwicklung neuer zweckmäßiger Arzneimittel.

Bild 44 zeigte, daß einer bestimmten molaren Konzentration eines Pharmakons für einen definierten Wert von $\frac{T_R}{T_w}$ eine bestimmte relative Rezeptoren-Besetzung bzw. -Wirkung entspricht, und zwar allgemeingültig, sofern es sich um Gifte handelt, deren Wirkung durch die Gl. (297) ausgedrückt wird. In diesem Zusammenhang sind Versuche von H. K. Meyer und Mitarbeitern³² von Interesse. Sie haben am Beispiel der Narkotika gezeigt, daß bei einer bestimmten Stärke der Wirkung im Gleichgewicht stets die gleiche molare Konzentration des Narkotikums in den Zelllipoiden vorhanden ist, ohne Rücksicht darauf, um welches Narkotikum es sich dabei handelt. Die Beziehung zwischen der (molaren) Konzentration des Giftes am Wirkungsort und der Rezeptoren-Besetzung ist demnach bei allen echten Narkotika die gleiche. Es gilt praktisch stets dieselbe Kurve. Da nun alle echten Narkotika denselben Angriffspunkt haben und daher auch die Konzentration der spezifischen Rezeptoren R_0 an einem bestimmten Objekt für sie gleich ist, könnte die durch Gl. (297) bzw. Bild 44 wiedergegebene Beziehung zwischen Giftkonzentration und Rezeptoren-Besetzung bzw. -Wirkung auch für die echten Narkotika gelten. Dann müßte aber der Quotient $\frac{T_R}{T_w}$ für alle echten Narkotika den gleichen Wert haben. Da die

³² Meyer, K. H., H. Gottlieb-Billroth u. H. Hopf, Hoppe Seylers Zschr. 126 (1923).
Meyer, K. H. u. H. Hemmi, Bioch. Zschr. 277 u. 282 (1935).

chemischen Eigenschaften der verschiedenen Narkotika aber verschieden sind, ist diese Bedingung nicht erfüllt. Die Wirkung der echten Narkotika muß also auf ihren physikalischen Eigenschaften beruhen, für die das Äquivalent von $\frac{T_R}{T_W}$ konstant ist (vgl. Gl. (331), wie es auch der experimentellen Erfahrung entspricht. Narkotisch wirkende Stoffe, für die diese Verhältnisse nicht zutreffen, haben also einen andern Wirkungsmechanismus.

b) Die dynamischen Beziehungen.

Interessiert nicht nur der Zustand im Gleichgewicht, sondern der ganze zeitliche Vorgang der Rezeptoren-Besetzung, so muß dieser nach Gl. (296)

$$\frac{d C_R/R_0}{dt} = \frac{C}{R_0} \frac{(1 - C_R/R_0)}{T_W} - \frac{C_R/R_0}{T_R} \quad (296)$$

berechnet werden.

Hierfür sind zwei Fälle denkbar. Es kann die Giftkonzentration C am Wirkungsort konstant sein oder sie kann sich zeitlich in einem bestimmten Kurvenverlauf ändern.

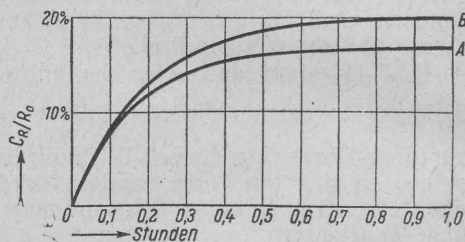
1. Ist die Giftkonzentration C konstant, so liefert Integrieren der Gl. (296)

$$C_R/R_0 = \frac{\frac{C}{R_0} \frac{T_R}{T_W}}{1 + \frac{C}{R_0} \frac{T_R}{T_W}} \left(1 - e^{-\frac{t}{T}}\right). \quad (298)$$

Hierbei bedeutet die Zeitkonstante

$$T = \frac{T_R}{1 + \frac{C}{R_0} \frac{T_R}{T_W}}. \quad (299)$$

Bild 46. Der zeitliche Verlauf der Rezeptoren-Besetzung bei konstanter Konzentration des Pharmakons (Kurve A). Zahlenbeispiel nach Gl. (298). Zum Vergleich: Kurve B, Zahlenbeispiel aus Bild 41. (Erklärung wie Bild 41)



Der zeitliche Verlauf der Rezeptoren-Besetzung ist für ein Zahlenbeispiel im Bild 46, Kurve A, dargestellt. Zum Vergleich ist die Kurve B der Rezeptoren-Besetzung im „einfachen Falle“ (Reaktion erster Ordnung) abgebildet, die mit denselben Zahlenwerten berechnet wurde, nämlich mit $T_R = 0,2$ und $\frac{C}{R_0} \frac{T_R}{T_W} = 0,2$. Der Verlauf beider Kurven deckt sich praktisch bis zu einer Rezeptoren-Besetzung von etwa 8%. Das ist etwa die Hälfte des erreichten Maximums.

Der wesentliche Unterschied der „strengen“ Gl. (298) gegenüber der vereinfachten Gl. (265) liegt darin, daß hier nicht nur die Zeitkonstante T_R den zeitlichen Verlauf des Vorgangs bestimmt, sondern auch die relative Giftkonzentration C/R_0 und das Verhältnis der beiden Zeitkonstanten $\frac{T_R}{T_W}$, das im „einfachen Fall“ diesen Einfluß nicht hatte. Die tatsächliche Einstellung

des Gleichgewichts erfolgt also um so schneller, je höher die relative Giftkonzentration C/R_0 und je kleiner die Zeitkonstante T_w sind. Diese beiden Größen kommen stets ausschließlich als Quotient $\frac{C}{R_0 T_w}$ vor. Hiernach gelten die bei Besprechung der Gl. (264) bereits aufgestellten Beziehungen nun allgemein, daß nämlich die Wirksamkeit eines Giftes um so größer ist, je kleiner die Zeitkonstante T_w für die Reaktion des Giftes mit den spezifischen Rezeptoren R ist und je weniger von diesen im Körper vorhanden sind, je kleiner also R_0 ist.

Die Untersuchung der Gl. (298) ergibt weiter: Ist der Ausdruck $\frac{C}{R_0} \frac{T_R}{T_w}$ groß, so nähert sich der Wert des Quotienten vor der Klammer in Gl. (298) der Zahl 1. Ist er klein, so wird der Nenner des Quotienten in Gl. (290) und (299) praktisch gleich 1 und der Ausdruck $\frac{C}{R_0} \frac{T_R}{T_w}$ bestimmt den Wert des Quotienten, d. h. die Gl. (298) geht in die vereinfachte Gl. (265) über.

2. Ist die Konzentration des Pharmakons am Wirkungsort nicht konstant, sondern eine zeitlich veränderliche Größe, so ergibt sich der zeitliche Verlauf der Rezeptoren-Besetzung nach Gl. (296) zu

$$C/R_0 = \varphi_2 e^{-\varphi_1}. \quad (300)$$

Hierbei bedeuten

$$\varphi_1 = \int_0^t \left(1 + \frac{C}{R_0} \frac{T_R}{T_w} \right) dt \quad (301)$$

und

$$\varphi_2 = \int_0^t \frac{C}{R_0 T_w} e^{\varphi_1} dt. \quad (302)$$

Die Gl. (300) gibt also die in jedem Augenblick tatsächlich herrschende Rezeptoren-Besetzung für den ganzen zeitlich veränderlichen Verlauf der Giftkonzentration im Gewebe an und nicht jene, die bei konstanter Giftkonzentration bzw. nach eingetretenem Gleichgewicht herrschen würde. Wir nennen die erstere die „dynamische“ Beziehung zwischen der Giftkonzentration und der Rezeptoren-Besetzung. Ihr steht die bei konstanter Giftkonzentration bzw. im Gleichgewicht geltende „statische“ Beziehung gegenüber, die oben behandelt wurde.

Die zahlenmäßige Berechnung des zeitlichen Verlaufs der Rezeptoren-Besetzung erfolgt auf Grund des nach der allgemeinen Gl. (115) bzw. (190) berechneten Ablaufs der Giftkonzentration am Wirkungsort mit den Gl. (300) bis (302). Ihre rechnerische Durchführung für bestimmte Beispiele von Giftkonzentrationskurven ist etwas umständlich, gelingt aber leicht auf graphischem Wege.

Im Bild 47 ist das Ergebnis einer solchen Berechnung wiedergegeben. Dabei ist der im Abschnitt 13, Bild 2, berechnete Konzentrationsablauf des Giftes im Gewebe C_A bei oraler Gabe zugrunde gelegt worden, also derselbe, der bereits für das im Bild 42 wiedergegebene Zahlenbeispiel benutzt wurde (Abschnitt 18). Für die Zeitkonstante T_R ist hier der Wert 1 Std. angenommen worden, ebenso für T_w , also $\frac{T_R}{T_w}$ ebenfalls gleich 1.

Um zu ermitteln, in welchem Maße die Rezeptoren-Besetzung bei dieser „dynamischen“ Betrachtung von der Giftkonzentration abhängt, wurde die gleiche Berechnung der Rezeptoren-Besetzung auch für den jeweils halben und doppelten Wert von C_A des zugrunde gelegten Zahlenbeispiels bei sonst

gleichem zeitlichem Verlauf der Giftkonzentration durchgeführt. Die gewonnenen, mit $\frac{1}{2}$, 1 und 2 bezeichneten Kurven der Rezeptoren-Besetzung sind im Bild 47 der Kurve für den zeitlichen Verlauf der Giftkonzentration gegenübergestellt.

Vergleicht man die Maximalwerte der Kurven für die Giftkonzentration mit den Maximalwerten der zugehörigen Kurven für die Rezeptoren-Besetzung, so betragen die letzteren in dem gewählten Zahlenbeispiel 35% bzw. 53% bzw. 69%. Sie verhalten sich also untereinander wie 1 : 1,51 : 1,97, während sich die Maxima der drei entsprechenden Giftkonzentrationskurven wie $\frac{1}{2}$: 1 : 2 verhalten. Es besteht also keine Proportionalität zwischen der Giftkonzentration und der Wirkung, sondern gemäß Bild 44 eine hyperbolische Beziehung. Werden die drei Maxima der Rezeptoren-Besetzung in Abhängigkeit von der zugehörigen Giftkonzentration aufgetragen, wie dies im Bild 48 durch die drei markierten Punkte A, B und C geschehen ist, so

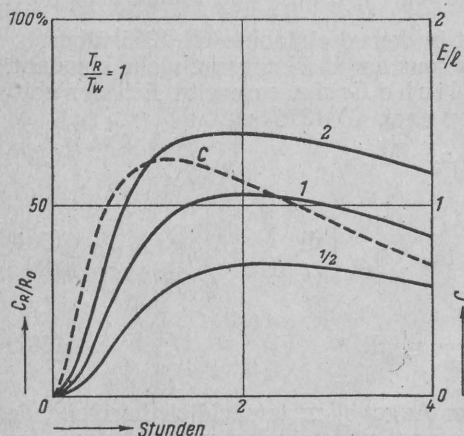


Bild 47. Zeitlicher Verlauf der (relativen) Rezeptoren-Besetzung (durchgezogene Kurven) für einen bestimmten zahlenmäßigen Verlauf von 3 verschiedenen Giftkonzentrationen, die im Verhältnis $\frac{1}{2}$: 1 : 2 stehen. Gestrichelte Kurve: zeitlicher Verlauf der Giftkonzentration

Ordinate: Links relative Rezeptoren-Besetzung, rechts Giftkonzentration in willkürlichen molaren Einheiten

Abszisse: Zeit in Stunden

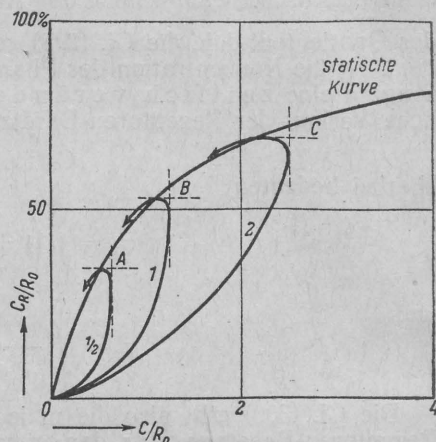


Bild 48. „Statische“ und „dynamische“ Beziehung zwischen Giftkonzentration und Rezeptoren-Besetzung für die Zahlenbeispiele aus Bild 47. Die „statische“

Kurve für $\frac{T_R}{T_W} = 1$ wurde dem Bild 44 entnommen

Ordinate: Relative Rezeptoren-Besetzung. Abszisse: Konzentration des Giftes

zeigt sich, daß die Rezeptoren-Besetzung, die nach Bild 44 bei $\frac{T_R}{T_W} = 1$ im Gleichgewicht herrschen würde, hier noch nicht ganz erreicht wird.

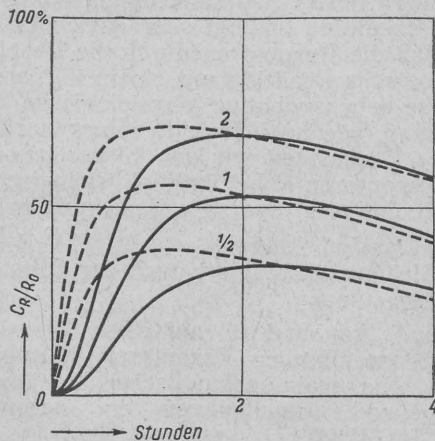
Ein genaueres Bild der „dynamischen“ Beziehungen zwischen Giftkonzentration und Rezeptoren-Besetzung für die drei hier berechneten Kurven wird erhalten, wenn für jeden Punkt der ansteigenden und abfallenden Kurve der Giftkonzentration die im gleichen Augenblick tatsächlich vorhandene Rezeptoren-Besetzung aufgetragen und mit jener verglichen wird, die nach Eintritt des Gleichgewichts herrschen würde. Das ist ebenfalls im Bild 48 geschehen. Es zeigt sich, daß die so erhaltenen „dynamischen“ Kurven während des Anstiegs der Giftkonzentration zunächst noch weit unter der im Gleichgewicht gültigen „statischen“ Kurve bleiben. Sie nähern sich ihr

dann aber steil und schwenken für den abfallenden Schenkel der Giftkonzentrationskurve schließlich schleifenförmig in die „statische“ Kurve ein. In unserm Beispiel ändert sich also die Giftkonzentration während ihres Anstiegs im Gewebe zu schnell, als daß sich stets das Gleichgewicht der Rezeptoren-Besetzung einstellen könnte. Das ist erst nach Überschreiten des Maximums möglich, wenn die Giftkonzentration im Gewebe langsam und stetig fällt. Das betrachtete Gift ist also kein Konzentrationsgift.

Das Bild 48 zeigt, um wieviel die Rezeptoren-Besetzung für das gewählte Zahlenbeispiel hinter der zurückbleibt, die im Gleichgewicht gelten würde. Die zeitliche Verzögerung ist für das gleiche Beispiel im Bild 49 dargestellt. Die durchgezogenen Kurven geben die tatsächliche Rezeptoren-Besetzung bei der herrschenden Giftkonzentration für das gewählte Zahlenbeispiel an. Sie sind dieselben wie im Bild 47. Die gestrichelten Kurven

Bild 49. Vergleich der tatsächlichen Rezeptoren-Besetzung (durchgezogene Linie) mit der im Gleichgewicht vorhandenen (gestrichelte Kurven). Zahlenbeispiele wie im Bild 47 und 48

Ordinate: Relative Rezeptoren-Besetzung
Abszisse: Zeit in h



zeigen die Rezeptoren-Besetzung, die sich theoretisch ergeben würde, wenn sich das Gleichgewicht stets sofort einstellte*. Sie sind mit Hilfe der zugehörigen „statischen“ Kurve (Bild 44 für $\frac{T_R}{T_W} = 1$) aus der Kurve der Giftkonzentration im Bild 47 graphisch ermittelt worden (beachte den hier praktisch linearen Anstieg der Kurven).

Die wichtige Bedeutung der Zeitkonstanten T_W und T_R für die Rezeptoren-Besetzung durch das Gift ergibt sich durch eine Untersuchung der Gleichungen. Aus Gl. 297 und Bild 44 geht hervor, daß die Höhe der „statischen“, also den Gleichgewichtszustand wiedergebenden Kurve (für die Abhängigkeit der Rezeptoren-Besetzung von der Giftkonzentration) nur durch das Verhältnis der Zeitkonstanten $\frac{T_R}{T_W}$ bestimmt wird, und zwar allgemeingültig. Dagegen hängt die Zeit, die bis zum Eintreten des Gleichgewichts verstreicht, von der absoluten Größe beider Zeitkonstanten ab. Die Größe von T_W hat hier ebenso Einfluß auf den zeitlichen Verlauf der „dynamischen“ Kurven für die Rezeptoren-Besetzung wie auch auf ihre Höhe, und zwar im umgekehrten Sinne wie die Giftkonzentration C ; denn T_W und C kommen in den maßgebenden Gl. (300) bis (302) nur in Form des Verhältnisses $\frac{C}{T_W}$ vor. Danach bestimmt die Größe der Zeitkonstanten T_W , wie schnell das Gift für die Rezeptoren-Besetzung wirksam

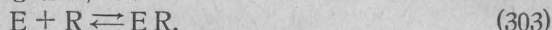
* Es würde sich also um ein Konzentrationsgift handeln.

wird. Es kann also mit einem Pharmakon, dessen Zeitkonstante T_W relativ groß und dessen Wirksamkeit daher entsprechend gering ist, dennoch dieselbe Wirkungsstärke wie mit einem an sich wirksameren Gift (relativ kleines T_W) erreicht werden — einfach dadurch, daß die Konzentration C (bzw. die Dosis) in gleichem Verhältnis höher gewählt wird. Das ist die theoretische Begründung für den Erfahrungssatz: „Dosis facit venenum.“ Das grundsätzlich gleiche Ergebnis wurde bereits im vorangegangenen Abschnitt 19 für den vereinfachten Fall der Dosis-Wirkungs-Beziehung in Gl. (264) wiedergegeben.

21. „Konkurrenz“- und „Blockgifte“.

Wenn ein Gift einen großen Teil der vorhandenen spezifischen Rezeptoren besetzt, so kann die Wirkung durch den bloßen Ausfall der besetzten Rezeptoren bedingt sein (Abschnitt 17). Dies ist z. B. in der Weise möglich, daß die Rezeptoren durch die Besetzung mit dem Giftstoff für ihre physiologische Reaktion mit einem körpereigenen Stoff „blockiert“ werden, so daß die lebenswichtige physiologische Reaktion nur noch insoweit verlaufen kann, wie noch freie Rezeptoren zur Verfügung stehen.

Bezeichnen wir den körpereigenen Stoff mit E , der mit den spezifischen Rezeptoren R bei ihrer physiologischen Funktion in einer Art bimolekularer Reaktion in reversible Beziehung tritt, so ist



Gleichzeitig reagiert auch der Giftstoff G mit denselben spezifischen Rezeptoren nach



und „konkurriert“ auf diese Weise mit dem physiologischen Stoff E um die spezifischen Rezeptoren („Konkurrenzgift“).

Die reaktionskinetischen Ansätze hierfür lauten bei Verwendung derselben Bezeichnungen für die molaren Konzentrationen wie in den Gl. (241) ff.

$$\frac{dE_R}{dt} = \frac{1}{T_{WE}} E (R_0 - E_R - C_R) - \frac{E_R}{T_{RE}} \quad (304)$$

und

$$\frac{dC_R}{dt} = \frac{1}{T_W} C (R_0 - E_R - C_R) - \frac{C_R}{T_R}. \quad (305)$$

Ist die Zeitkonstante T_R für die Dissoziation der vom Gift besetzten Rezeptoren C_R groß gegenüber der Zeitkonstante T_{RE} für die Dissoziation der vom physiologischen Stoff besetzten Rezeptoren E_R , so ist die „Blockade“ der spezifischen Rezeptoren durch das Gift eine entsprechend anhaltende („Blockgift“). Es kommt also auch hier wieder die hohe Bedeutung der Zeitkonstante T_R , welche die Dissoziation des Rezeptor-Gift-Komplexes bzw. die Reversibilität der Wirkung angibt, für die Wirksamkeit und den Wirkungscharakter eines Giftes zum Ausdruck (vgl. den Fall des O_2 und CO Hämoglobins).

Im Gleichgewicht, wenn also die Änderungsgeschwindigkeit $\frac{dE_R}{dt}$ bzw. $\frac{dC_R}{dt} = 0$ ist, wird nach Gl. (304) und (305)

$$E_R = \frac{T_{RE}}{T_{WE}} E (R_0 - E_R - C_R). \quad (306)$$

und

$$C_R = \frac{T_R}{T_W} C (R_0 - E_R - C_R). \quad (307)$$

Durch Division der Gl. (306) durch (307) ergibt sich

$$\frac{T_W}{T_R} \frac{T_{RE}}{T_{WE}} = \frac{E_R}{C_R} \frac{C}{E}. \quad (308)$$

Diese Gl. (308) entspricht den Beziehungen, die bei dem bekannten Beispiel der Konkurrenz des Sauerstoffs und des Kohlenoxyds um das Hämoglobin experimentell gefunden wurden

$$K = \frac{[\text{O}_2] [\text{Hb CO}]}{[\text{CO}] [\text{Hb O}_2]} \quad (309)$$

(vgl. Clark¹, S. 30).

Werden beide Reaktionen (306) und (307) für den Zustand im Gleichgewicht nach dem Massen-Wirkungs-Gesetz formuliert, so lauten sie

$$\frac{[\text{G}] [\text{R}]}{[\text{GR}]} = K_1 \quad (310)$$

und

$$\frac{[\text{E}] [\text{R}]}{[\text{ER}]} = K_2. \quad (311)$$

Die Division der Gl. (310) durch (311) liefert dann

$$\frac{K_1}{K_2} = \frac{[\text{ER}] [\text{G}]}{[\text{GR}] [\text{E}]}, \quad (312)$$

also dieselbe Form wie Gl. (308) und (309).

Wird in Gl. (306) oder (307) E_R eliminiert und an Stelle von C_R die relative Rezeptoren-Besetzung C_R/R_0 eingeführt, so ergibt sich

$$\frac{C}{R_0} \frac{T_R}{T_W} = \left(1 + \frac{E}{R_0} \frac{T_{RE}}{T_{WE}} \right) \frac{C_R/R_0}{1 - C_R/R_0}. \quad (313)$$

Wenn die (relative) Rezeptoren-Besetzung C_R/R_0 als Wirkung betrachtet wird, entspricht die Gl. (313) der allgemeinen Formel von Gaddum³³

$$K_1 [A] = (1 + K_2 [B]^n) \frac{y}{100 - y}, \quad (314)$$

wobei die Größe des Exponenten davon abhängt, ob die zugrunde liegende Reaktion 1., 2. oder höherer Ordnung ist.

Wird zum Vergleich der konkurrierenden Wirkung von zwei verschiedenen Giftstoffen eine Wirkungsstärke von 50% gewählt, so wird

$$\frac{y}{100 - y} = 1 \text{ bzw. } \frac{C_R/R_0}{1 - C_R/R_0} = 1. \quad (315)$$

Damit wird aus Gl. (313)

$$\frac{C}{R_0} \frac{T_R}{T_W} = 1 + \frac{E}{R_0} \frac{T_{RE}}{T_{WE}} \quad (316)$$

und aus Gl. (314) die von Gaddum angegebene Form

$$K_1 [A] = 1 + K_2 [B]^n, \quad (317)$$

die damit gleichzeitig theoretisch begründet und mit den vorher genannten Formulierungen in Verbindung gebracht wurde.

Ähnlich, wie dies am Schluß des vorigen Abschnitts hervorgehoben wurde, ist auch hier zu bemerken, daß die Konzentrationen C und E in den Gl. (313) und (316) nur in der Form $\frac{C}{R_0} \frac{T_R}{T_W}$ bzw. $\frac{E}{R_0} \frac{T_{RE}}{T_{WE}}$ vorkommen. Das dort Gesagte gilt also sinngemäß auch hier und zeigt sich damit von allgemeinerer Bedeutung.

Werden zwei verschiedene Gifte, die mit dem physiologischen Stoff E um die Besetzung derselben spezifischen Rezeptoren konkurrieren, hinsicht-

³³ Gaddum, I. H., J. of Physiol. 89, 7 P (1937). Die Formulierung der Gl. (314) kann hinsichtlich der Dimensionen zu Mißverständnissen führen. Die Größen K_1 und K_2 müssen die Dimension $\left[\frac{1}{\text{Konzentration}} \right]$ bzw. $\left[\frac{1}{\text{Konz.}^n} \right]$ haben und y muß eine dimensionslose Zahl sein, wenn die Gl. (314) zutreffen soll. Vgl. die Bemerkungen zur Dimension der Reaktionskonstanten K bei den reaktionskinetischen Ansätzen und die zur Gl. (251).

lich ihrer Wirksamkeit in der Weise miteinander verglichen, daß die nach Gl. (316) für eine bestimmte „Konkurrenzwirkung“

$$W = 1 + \frac{E T_{RE}}{R_o T_{WE}} \quad (318)$$

erforderliche Konzentration von jedem der beiden Gifte ermittelt wird, so gilt nach Gl. (316) in Übereinstimmung mit Gl. (281)

$$\frac{T_{R1}}{T_{W1}} C_1 = \frac{T_{R2}}{T_{W2}} C_2. \quad (319)$$

Die für eine bestimmte Rezeptoren-Besetzung bzw. -Wirkung erforderliche Konzentration zweier zu vergleichender Gifte C_1 und C_2 verhalten sich also umgekehrt zueinander wie die Quotienten ihrer Reaktionskonstanten.

Ein typisches Beispiel für den hier behandelten Fall der „Konkurrenzgifte“ ist nach den Untersuchungen von Kuhn³⁴ die Beeinflussung der Sulfonamidwirkung durch p-amino-Benzoesäure. Das klassische Beispiel ist die Konkurrenz des Sauerstoffs mit dem Kohlenoxyd um das Hämoglobin.

Die experimentellen Erfahrungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß der hier theoretisch behandelte Fall der „Konkurrenzgifte“ wahrscheinlich sehr häufig ist. So ist eine ganze Anzahl von Substanzen bekannt geworden, die dadurch ausgezeichnet sind, daß sie eine ganz ähnliche chemische Konstitution und vor allem eine gleichartige „Haftgruppe“ haben, wie bestimmte natürliche Wirkstoffe (Fermente, Vitamine, Hormone, „höchstwertige“ Zellbestandteile o. ä.), sich aber durch eine oder einige wesentliche Atomgruppen, z. B. durch eine andere „Wirkgruppe“ oder durch das Fehlen einer solchen von diesen unterscheiden. Aus diesem Grunde können sie zwar dieselben spezifischen Rezeptoren besetzen, wie der natürliche Wirkstoff, ihre Besetzung blockiert aber entweder den spezifischen Rezeptor für seine biologische Funktion oder zwingt sie in eine andere Richtung. Soweit solche Substanzen die Wirkung der natürlichen Stoffe aufheben oder lähmen, werden sie je nach der Art des Stoffs, mit dem sie um die Besetzung der spezifischen Rezeptoren konkurrieren, als Antifermente, Antivitamine, Antihormone usw. bezeichnet. Das Ausmaß der Konkurrenz oder Blockade-Wirkung hängt nach den hier durchgeführten Untersuchungen von der relativen Größe der Zeitkonstanten ab.

Betrachtet man unter solchen Aspekten die chemische Konstitution der verschiedenen Pharmaka, so fällt auf, daß eine bemerkenswerte Zahl von ihnen eine oft weitgehende Verwandtschaft mit einem natürlichen Wirkstoff besitzt. Die grundsätzliche Konfiguration des Adrenalin Moleküls finden wir z. B. in vielen Alkaloiden wieder. Es besteht also die Aussicht, daß der Wirkungsmechanismus vieler Pharmaka durch solche Konkurrenz-Phänomene erklärt werden kann. Andererseits eröffnet sich damit ein weites Feld für eine „gezielte“ Arzneimittel-Synthese (z. B. „cytostatische“ Gifte).

In diesem Zusammenhang verdient ein Sachverhalt erwähnt zu werden, der sich besonders bei Untersuchungen mit krebserregenden Substanzen ergab und geradezu als biologisches Gesetz erscheint. Pharmaka können nämlich anscheinend ganz allgemein nur solche biologischen Wirkungen auslösen, die grundsätzlich auch spontan möglich sind und im Reaktionsbereich des belebten Systems liegen, auf das sie wirken, niemals aber etwas völlig Neues (vgl. Druckrey, H., Lit. Zit. 28 und Klin. Wschr. 559 [1942]).

Bei strahlenbiologischen Untersuchungen kam schon Holthusen³⁰ zu der Feststellung, „daß die Strahlen nichts hervorbringen können, was nicht im biologischen Geschehen der Zellen und Gewebe irgendwie vorgezeichnet ist“. Das scheint für alle pharmakologischen Wirkungen zu gelten. In diesem

³⁴ Kuhn, R., Angew. Chemie 55, 1 (1942).

Sinne wirken also Pharmaka stets nur verstärkend oder abschwächend, beschleunigend oder verzögernd auf an sich gegebene Lebensvorgänge. Darin liegt eine weitere Anregung, den Wirkungsmechanismus von Giften und Arzneistoffen auf Konkurrenz-Phänomene zu untersuchen.

22. Arzneikombinationen und „potenzierte“ Wirkung.

Die bisher durchgeführten Untersuchungen behandelten alle den Fall, daß eine pharmakologische Wirkung durch ein einziges Pharmakon ausgelöst wird. In der Praxis wird nun oft das Verfahren angewendet, zwei oder gar mehrere Gifte gleicher Wirkungsrichtung miteinander zu kombinieren. Dies geschah zunächst aus vorwiegend historischen Gründen, brachte dann aber auch praktischen Nutzen. Dieser Nutzen beruht vor allem darauf, daß kein Pharmakon nur eine, etwa allein die erwünschte Wirkung hat, sondern stets mehrere, und zwar auch unerwünschte und schädliche Wirkungen³⁵, wenn diese auch meist als „Nebenwirkungen“ abgetan werden.

Durch die sinnvolle Kombination solcher Pharmaka, die hinsichtlich der erwünschten Wirkung übereinstimmen, deren unerwünschte Wirkungen aber verschieden sind, ist es oft leicht möglich, die Dosierung der einzelnen Bestandteile in der Kombination so klein zu halten, daß sie für die unerwünschte Wirkung unschwerflich bleibt, während das Zusammenwirken in der gewünschten Richtung zu einem vollen Effekt führt. Aus solchen Gründen interessiert das Problem der Kombination gleichwirkender Pharmaka, denn es muß grundsätzlich das Bestreben sein, die Gefahren einer Arzneitherapie soweit wie irgend möglich auszuschalten.

Der einfachste Fall einer Kombinationswirkung ist der, daß eine „additive“ Wirkung eintritt. Dies ist der Fall, wenn die Dosis A einer Substanz in Kombination mit der Dosis B einer andern genau so stark wirkt wie die Dosis A + B von jedem der beiden Stoffe für sich. Die „Addition“ geht also von der Dosis aus. Dagegen ist die Annahme falsch, daß sich dabei grundsätzlich auch die Wirkungen einfach addierten, etwa in der Art, daß die Kombination zweier Pharmaka in gleicher Dosis den doppelten Effekt liefern müßte wie jedes für sich gegeben. Dieser Fall kann nur dann eintreten, wenn bei beiden Pharmaka lineare Beziehungen zwischen Dosis und Wirkung bestehen, und zwar über alle drei Hauptstufen, in welche die Dosis-Wirkungs-Beziehung nach den vorangegangenen Untersuchungen grundsätzlich aufzulösen ist. Es muß also eine einfache Proportionalität vorhanden sein zwischen

1. der Dosis D und der Giftkonzentration C am Wirkungsort,
2. dieser Giftkonzentration C und der relativen Rezeptoren-Besetzung C_R/R_0 und schließlich zwischen
3. der relativen Rezeptoren-Besetzung C_R/R_0 und der biologischen Wirkung W.

Unsere Untersuchungen in den Abschnitten 9 und 13 ergaben in Übereinstimmung mit der experimentellen Erfahrung, daß die erste Bedingung wahrscheinlich bei der Mehrzahl der Gifte erfüllt ist, soweit sie in dem betrachteten Dosisbereich keine Eigenwirkung auf die Vorgänge haben, die bei der Resorption, Verteilung und Ausscheidung eine Rolle spielen.

Die zweite Bedingung können nach Abschnitt 20 nur solche Gifte erfüllen, bei denen schon eine relativ geringe Rezeptoren-Besetzung für die Wirkung genügt; der untersuchte Dosisbereich also auf den praktisch linear verlaufenden Anfangsteil der im übrigen hyperbolischen Kurve (Bild 44) beschränkt ist.

³⁵ Druckrey, H., Mediz. Klin. Nr. 35 (1941) u. Nr. 26/27 (1942).

Die dritte Voraussetzung erfüllen nach Clark¹ die meisten Gifte. Hierbei ist indessen nach den vorangegangenen Untersuchungen zu beachten, daß die Wirkung nur eine lineare Funktion der relativen Rezeptoren-Besetzung C_R/R_0 sein kann und nicht der absoluten Konzentration C_R . Ist eine der drei genannten Bedingungen nicht gegeben, so können keine linearen Verhältnisse gefunden werden.

Am häufigsten liegt der Fall vor, daß die betrachtete Wirkung eine stärkere relative Rezeptoren-Besetzung erfordert. Dann reichen die verglichenen Wirkungen unter Umständen weit in den gekrümmten Teil der hyperbolischen Kurve hinein, so daß eine Verdopplung der Dosis nicht mehr eine doppelte Wirkung ergeben kann, sondern nur eine schwächere.

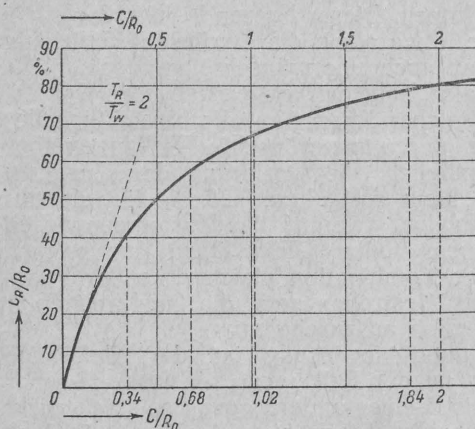


Bild 50. Die Abhängigkeit der relativen Rezeptoren-Besetzung C_R/R_0 von der relativen Giftkonzentration C/R_0 für ein Zahlenbeispiel nach Bild 44. Eine Verdopplung der Dosis führt nur bei schwacher relativer Giftkonzentration bzw. nur im Bereich einer geringgradigen relativen Rezeptoren-Besetzung zu einer doppelten Wirkung, im darüberliegenden Bereich dagegen nicht mehr

Abszisse: Relative Giftkonzentration C/R_0

Ordinate: Relative Rezeptoren-Besetzung C_R/R_0 in Prozenten. Die abgebildete

Kurve ist im Falle $\frac{T_R}{T_W} = 2$ allgemein anwendbar

Dafür mag ein Zahlenbeispiel dienen. Es sei das für diese Beziehung wesentliche Verhältnis $\frac{T_R}{T_W} = 2$. Für eine relative Rezeptoren-Besetzung (der die Wirkung hier entsprechen soll) von $C_R/R_0 = 40\%$ ist nach Gl. (297) und Bild 44 und 50 im Gleichgewicht eine relative Giftkonzentration von $C/R_0 = 0,34$ erforderlich. Eine Kombination, deren Wirkung der doppelten Konzentration des Giftes von 0,68 entspricht, würde in diesem Falle aber nur eine Wirkung von $C_R/R_0 = 58\%$ erzeugen, also die 1,45fache, während für die doppelte Wirkung von $C_R/R_0 = 80\%$ eine relative Giftkonzentration von $C/R_0 = 2$ erforderlich wäre, das ist also etwa 6mal soviel. Diese Verhältnisse gelten in dem betrachteten Wirkungsbereich für alle Werte von $\frac{T_R}{T_W}$, da die Kurven im Bild 44 ähnlich sind und sich nur durch den Maßstab auf der Abszisse voneinander unterscheiden. Es erscheint notwendig, bei der Beurteilung von Kombinationswirkungen im Auge zu behalten, daß die Beziehung zwischen der applizierten Giftkonzentration und der Wirkung im allgemeinen einer Hyperbel entspricht (Clark¹) und nur in bestimmten Spezialfällen, die oben definiert wurden, eine lineare ist.

Besteht zwischen der Höhe der applizierten Dosis und der Giftkonzentration am Wirkungsort sowie vor allem zwischen der relativen Rezeptoren-Besetzung C_R/R_0 und der Wirkung W keine angenäherte Proportionalität, sind also die erste und dritte von den eingangs genannten Bedingungen nicht erfüllt, so treffen die gegebenen Formulierungen nicht mehr zu. Dafür eine mathematische Behandlung zu versuchen, erscheint nur insoweit vertretbar,

als die Grundvorgänge genügend bekannt sind. Und das ist im allgemeinen nicht der Fall.

Nun gibt es aber Gifte, die sich bei Kombination hinsichtlich ihrer Wirkung nicht einfach „additiv“ verhalten, also nicht so wie eine entsprechende Erhöhung der Dosis bei einem von ihnen, sondern stärkere Effekte geben. Bürgi³⁶, der diese Fragen experimentell untersucht hat, spricht deshalb von „überadditiven“ oder von „potenzierten“ Wirkungen bei solchen Arzneikombinationen. Er kam bei seinen Untersuchungen schon zu dem wesentlichen Ergebnis, daß bei einer Kombination von Giften, die den gleichen Angriffspunkt haben, nur „additive“ Effekte vorkommen, dagegen „potenzierte“ Wirkungen nur bei solchen Pharmaka, die bei gleicher Wirkungsrichtung an verschiedenen Stellen angreifen. Diese empirische Feststellung soll hier vom theoretischen Standpunkt aus behandelt werden, weil der grundsätzlich hyperbolische Verlauf der Wirkungskurven nach Bild 50 (Clark¹) eine einfache Erklärungsmöglichkeit für diese Erscheinung bietet.

Ist nämlich der Angriffspunkt der kombinierten Pharmaka der gleiche, reagieren sie also z. B. mit denselben „spezifischen Rezeptoren“, so setzen sich die Effekte der verschiedenen Gifte auf derselben Wirkungskurve aufeinander, als wäre nur ein Pharmakon in einer entsprechend höheren Dosierung gegeben worden, es liegt eine „additive Wirkung“ vor. Die Wirkung steigt hier, entsprechend dem hyperbolischen Verlauf der Kurven, nur im Anfangsteil steil, dann aber immer flacher an, wie das aus dem Bild 50 hervorgeht. Ist dagegen der Angriffspunkt der Wirkung bei den einzelnen kombinierten Pharmaka verschieden, so gilt für jede Wirkung eine eigene Wirkungskurve, und bei jeder von ihnen wird der relativ steile Anfangsteil ausgenutzt. Ihre Hintereinanderschaltung ergibt dann Effekte, die stärker sind als der oben behandelten „additiven“ Wirkung entspricht.

Hierfür möge das folgende Zahlenbeispiel dienen. Es seien drei Pharmaka in gleicher (relativer) Dosierung kombiniert und ihre molare Konzentration am Wirkungsort betrage wie im ersten Zahlenbeispiel $C/R_0 = 0,34$. Bei $\frac{T_R}{T_W} = 2$ entspräche dem im Gleichgewicht eine relative Rezeptoren-Besetzung bzw. Wirkung von 40%. Der Einfachheit halber sei die Wirkung der relativen Rezeptoren-Besetzung gleichgesetzt, sei

$$C_R/R_0 = W. \quad (320)$$

Das gilt für alle drei Pharmaka. Jedes erzeugt also eine Wirkung von 40% von 1 gleich 0,4, während 60% = 0,6 von den spezifischen Rezeptoren unbesetzt bleiben. Sind nun die drei verschiedenen Funktionen, an denen die drei kombinierten Gifte angreifen, hintereinander geschaltet, so setzt sich dieser Effekt dreimal hintereinander. An dem verbliebenen Funktionsrest von 0,6 verursacht das zweite Pharmakon demnach wieder eine Wirkung von 40%, also 0,24, so daß die Wirkung dadurch auf $40 + 24 = 64\%$ ansteigt. An den restlichen 36% oder 0,36 entfaltet dann schließlich das dritte Pharmakon wieder eine Wirkung von 40%, das sind 0,144 oder 14,4%. Damit betrüge die Gesamtwirkung der Kombination $40 + 24 + 14,4\% = 78,4\%$, und die dazu erforderliche Gesamtdosis entspricht 3 mal 0,34 gleich 1,02. Wäre diese Dosis von nur einem Pharmakon gegeben worden, so hätte der Effekt nach Bild 50 nur 67% ausgemacht, während für die durch die Kombination erzielte Wirkung von 78,4% bei Anwendung nur eines Pharmakon eine Konzentration (Dosis) von 1,84, also fast das Doppelte erforderlich gewesen wäre. Damit ist an einem Beispiel das Maß gekennzeichnet, in dem auf solche Weise eine „potenzierte“ Wirkung erwartet werden kann. Die Größe des Kombinationseffektes ist bei dem hier theo-

³⁶ Bürgi, „Die Arzneikombinationen“ (1938) und Therapie der Gegenwart (1925).

retisch behandelten Beispiel zwar schon erheblich, aber doch nicht so, daß es berechtigt erscheint, von einer „potenzierten“ Wirkung zu sprechen. Die meisten der tatsächlich beobachteten Kombinationswirkungen mit „überadditivem“ Effekt gehen indessen auch kaum über diesen Rahmen hinaus.

Ein anderer Fall von Wirkungsverstärkung kann nach experimenteller Erfahrung dann eintreten, wenn ein Bestandteil einer Kombination, der in der beabsichtigten Richtung vielleicht nur wenig wirksam ist, doch aber in hohem Maße die Eigenschaft besitzt, eine Hemmung zu beseitigen, die der Wirkung der andern Bestandteile in der Kombination entgegensteht. Das gilt etwa für die Kombination Novokain-Suprarenin oder Acetylcholin-Physostigmin. Ferner kommt der Fall vor, daß eine der kombinierten Substanzen mit solchen Rezeptoren reagiert und diese „blockiert“, die für die beabsichtigte Wirkung „inert“ sind, die aber ein wirksames Pharmakon binden und von den „spezifischen“ Rezeptoren ablenken würden.

Damit sind nur einige Möglichkeiten der Erklärung von überadditiven Kombinationswirkungen behandelt. Tatsächlich wird es eine ganze Anzahl verschiedener Mechanismen für derartige Wirkungssteigerungen geben, deren Bezeichnung als „Verstärkereffekt“ oder „Enthemmungswirkung“ nur den Wert eines Schlagwortes hat, denn die tatsächlich vorhandene Kenntnis von ihnen ist sehr gering.

Das Gebiet der Arzneikombinationen ist sicher eines der schwierigsten in der Pharmakologie, zumal wir schon über die Mechanismen der Einzelwirkungen wenig genug wirklich wissen. Dennoch liegen hier viele Möglichkeiten, deren planmäßige Ausnutzung von hohem Wert für die praktische Arzneitherapie sein kann.

23. Höher molekulare Reaktionen.

Im allgemeinen wird der Fall vorliegen, daß ein Giftmolekül mit einem spezifischen Rezeptor reagiert, also grundsätzlich eine bimolekulare Reaktion abläuft. Kann die Konzentration der spezifischen Rezeptoren bei der Reaktion als praktisch konstant angesehen werden, so ist der Verlauf der einer Reaktion 1. Ordnung. Findet dagegen durch die Reaktion mit dem Giftstoff ein nennenswerter Verbrauch der spezifischen Rezeptoren statt, so findet man eine Reaktion 2. Ordnung. Diese Formen liegen erfahrungsgemäß fast immer vor, wie auch Clark¹ bei seinen ausgedehnten experimentellen Untersuchungen fand. Echte trimolekulare oder noch höher molekulare Reaktionen sind in der Chemie kaum bekannt und werden auch im Organismus nicht häufiger sein*. Ihre Reaktionsgeschwindigkeit ist sehr klein (Nernst).

Die bisher gemachten Ansätze haben alle zur Voraussetzung, daß die Reaktion zwischen dem Pharmakon und den spezifischen Rezeptoren streng bimolekular als Reaktion 1. oder 2. Ordnung verläuft. Das scheint nach den experimentellen Erfahrungen von Clark¹ tatsächlich auch der Fall zu sein. Liegt dagegen eine höher molekulare Reaktion zugrunde, reagieren also mehrere Giftmoleküle mit einem spezifischen Rezeptor oder mehrere dieser Rezeptoren mit einem Giftmolekül, so wäre dies durch einen Exponenten n für die Giftkonzentration C zu berücksichtigen, der im ersten Falle ein ganzzahliges Vielfaches von 1, im zweiten Falle einen entsprechenden Bruchteil von 1 betragen müßte. Dasselbe gilt naturgemäß auch, wenn bei „Konkurrenzgiften“ das eine bimolekular und das andere höher molekular mit den spezifischen Rezeptoren reagiert. Dies berücksichtigt z. B. die von Gaddum angegebene Formel (314) durch Einsetzen eines Exponenten.

Die experimentellen Erfahrungen ergeben aber, daß die gefundenen zahlenmäßigen Beziehungen zwischen Giftkonzentration und Wirkung für den Ex-

* Die höher molekulare Reaktion zwischen Sauerstoff und Haemoglobin ist ein Sonderfall.

ponenten nur selten ganzzahlige Vielfache oder entsprechende Bruchteile von 1 liefern, wie dies einer streng multimolekularen Reaktion entsprechen würde, sondern meist Zwischenwerte. Diese Tatsache kann nicht, wie auch Clark mit aller Schärfe betont, als Begründung für die Auffassung dienen, daß physikalisch-chemische Gesetzmäßigkeiten für die lebende Substanz keine strenge Gültigkeit hätten oder zur Erklärung nicht ausreichen.

Diese Störung der Ganzzahligkeit läßt sich nämlich einfach erklären und ist sogar zu erwarten, wenn man berücksichtigt, daß die quantitativen Beziehungen zwischen Giftkonzentration und Rezeptoren-Besetzung ja niemals direkt gemessen werden, sondern daß stets nur indirekt die Stärke der beobachteten Wirkung als Indikator für das Ausmaß der Rezeptoren-Besetzung dient. Das setzt aber eine einfache Proportionalität zwischen beiden voraus, die keineswegs streng zutreffen muß, vielmehr sind vielfache störende Einflüsse, Gegenregulationen usw. möglich. Eigentlich ist es erstaunlich, daß trotz allem die experimentell gefundenen quantitativen Beziehungen so zwangsläufig zu Formulierungen geführt haben, die dieselben sind wie die, die sich aus den theoretischen Untersuchungen für den Vorgang der Rezeptoren-Besetzung ergeben haben, mag nun die Wechselwirkung zwischen Giftstoff und Rezeptor der Art nach eine chemische Reaktion oder ein physikalischer Vorgang, wie z. B. eine Adsorption, sein. Es muß also in diesen Fällen eine einfache quantitative und zugleich enge Beziehung zwischen Rezeptoren-Besetzung und Wirkung bestehen, wenn auch die Art dieser Beziehung meist nicht bekannt ist.

Die Störung der Ganzzahligkeit des Exponenten hat in den meisten Fällen offenbar einen anderen Grund. Der Giftstoff reagiert selten ausschließlich mit den spezifischen Rezeptoren allein, sondern wird gleichzeitig auch durch andere Vorgänge „verbraucht“. Selbst da, wo Ausscheidungsvorgänge nicht in Frage kommen, sind doch Entgiftungsprozesse, d. h. gleichzeitige physikalische oder chemische Reaktionen mit „inerten“ Rezeptoren in Rechnung zu stellen. Das zu bedenken scheint nicht nur deshalb wichtig, weil im biologischen Milieu stets mit solchen „Nebenreaktionen“ zu rechnen ist und demgemäß auch stets „Zwischenwerte“ für den Exponenten gefunden werden müssen, sondern weil die Größe der Abweichung vom theoretischen Wert einen Hinweis auf den Umfang dieser Reaktionen mit „inerten“ Rezeptoren usw. geben könnte. Andererseits setzt uns die Kenntnis der Art der Störfaktoren in die Lage, ihre restlose Ausschaltung im Experiment oder ihre rechnungsmäßige Mitberücksichtigung bei quantitativen Versuchen durchzuführen. So müßte es möglich sein, die quantitativen Beziehungen zwischen Giftkonzentration und Wirkung ebenso unverfälscht zu erhalten, wie dies z. B. in der Fermentforschung auch erst bei Anwendung reiner Präparate möglich war.

Vor allem sollen diese Überlegungen zeigen, daß aus empirisch gefundenen Formeln, die durch Einführung eines Exponenten einem Kurvenverlauf „befriedigend“ angepaßt werden können, noch nicht geschlossen werden kann, daß dem Vorgang eine dem Wert des Exponenten entsprechende höher molekulare Reaktion vorliegt. Eine solche Entscheidung setzt eine genauere Kenntnis der zugrunde liegenden Reaktion voraus. Solange diese nicht vorhanden ist, kann aus der Notwendigkeit der Einführung eines bestimmten Exponenten nur geschlossen werden, daß bei den einzelnen Gliedern der Kette zwischen Dosis und Wirkung eben keine proportionalen Beziehungen vorliegen, sondern kompliziertere, wie das auch der außerordentlichen Mannigfaltigkeit biologischer Systeme entsprechen würde. Welcher Teilvorgang dabei keine linearen Beziehungen aufweist, muß im Einzelfall experimentell geklärt werden.

24. Die Zeit-Wirkungs-Beziehungen.

a) Das „c t-Produkt“.

Eine bestimmte pharmakologische Wirkung tritt naturgemäß um so schneller ein, je höher die gegebene Dosis oder die angewendete Konzentration des Giftes war. Im einfachsten Falle ist die Zeit t bis zum Eintritt der als Test geltenden Wirkung W um so kürzer, je höher die angewendete Konzentration c war.

$$c t = \text{konst.} \quad (321)^{37}$$

Diese einfache Beziehung, deren Voraussetzungen später geprüft werden sollen, gilt indessen nur bei wenigen Pharmaka streng und auch da nur in einem begrenzten Bereich von c und t . Die experimentell gefundenen Zeit-Wirkungs-Kurven haben einen Verlauf, dessen Abhängigkeit von der applizierten Giftkonzentration sich durch die Formel

$$c^n t = \text{konst} \quad (322)$$

angenähert wiedergeben läßt. Die Beziehungen nach Gl. (321) und (322) würden aber die der allgemeinen biologischen Erfahrung widersprechende Annahme einschließen, daß auch eine unendlich kleine Giftkonzentration in genügend langer Zeit doch eine Wirkung haben müßte und umgekehrt, daß eine sehr hohe Konzentration einen sofortigen Effekt hat (Clark¹). Da nun aber allgemein beobachtet wird, daß ein Pharmakon nur dann zur sichtbaren Wirkung kommt, wenn die angewendete Dosis oder Konzentration über einen bestimmten Schwellenwert c_s hinausgeht, und daß ferner die Manifestation der Wirkung doch immer eine Mindestzeit t_s erfordert, wurde die Gl. (322) ergänzt³⁸ zu

$$(c - c_s)^n (t - t_s) = \text{konst.} \quad (323)$$

Sie enthält die Annahme, daß c_s und t_s für den betrachteten Vorgang konstant sind. Mit dieser Gl. (323) gelingt es bei fast allen Giften tatsächlich, die Zeit-Wirkungs-Kurven für einen mehr oder minder großen Bereich von c und t befriedigend auszudrücken. Die Gl. (321) und (322) können dann praktisch als Spezialfall der Gl. (323) gelten, bei dem c_s und t_s im Vergleich zu den beobachteten Werten von c und t so klein sind, daß sie in den Bereich der Streuung hineinfallen und vernachlässigt werden können.

Die Einfachheit dieser mathematischen Ausdrücke steht nun aber in einem nicht zu überbrückenden Gegensatz zur Kompliziertheit biologischer Systeme. Es ist daher unmöglich, aus einer solchen Gleichung irgendwelche Rückschlüsse auf die mögliche Natur des betrachteten Vorgangs zu ziehen.

Eine pharmakologische Wirkung ist ein höchst komplexer biologischer Vorgang. Die zeitlichen und quantitativen Beziehungen zwischen Dosis und Wirkung folgen grundsätzlich aus drei hintereinander geschalteten Einzelschritten, die auch ihrerseits komplexer Natur sind. Es sind dies prinzipiell:

1. die Resorption des Pharmakon. Sie bestimmt mit den gleichzeitig stattfindenden Entgiftungs- und Ausscheidungsvorgängen die Abhängigkeit der Giftkonzentration C am Wirkungsort von der gegebenen Dosis D bzw. von der angewendeten Konzentration c .
2. die physikalische oder chemische Reaktion des Giftes mit funktionswichtigen und inerten Bestandteilen des Organismus und
3. die dadurch bedingte Wirkung.

Die Zeit-Wirkungs-Beziehung bei einem Pharmakon wird durch den Teilvorgang bestimmt, der am langsamsten verläuft (Clark¹). Dieser Satz ist indessen nicht so zu verstehen, als ob die schneller verlaufenden Einzel-

³⁷ Derartige Formulierungen, welche die Dimensionen nicht berücksichtigen, erscheinen bedenklich.

³⁸ Laubender, W., Arch. exp. Path. u. Pharm. 137, 25 (1928).
Miescher, K., Helv. med. acta 7, 5/6 (1940/41).

prozesse grundsätzlich keinen Einfluß auf den Kurvenverlauf hätten. Ein zeitlich nachgeordneter Einzelvorgang hängt vielmehr sehr wohl in seinem zeitlichen Verlauf von der Geschwindigkeit der vorangehenden Schritte auch dann ab, wenn diese größer ist. Das geht deutlich aus den durchgeführten Zahlenbeispielen in den Abschnitten 13 und 20 hervor. Ist dagegen der erste Teilvorgang der langsamste Prozeß in der Kette, so bestimmt er vorwiegend den zeitlichen Verlauf der Wirkung. Bei vielen Giften erfolgen nun die zeitlichen Änderungen der Giftkonzentration in den Geweben langsam im Vergleich zu den chemischen oder physikalischen Vorgängen, welche die Wirkung bedingen. In diesen Fällen deckt sich der zeitliche Verlauf der Wirkung praktisch mit dem Ablauf der Giftkonzentration am Wirkungsort („Konzentrationsgifte“), so daß die Zeit-Wirkungs-Beziehungen hier verhältnismäßig einfacher werden. Bei unsern Untersuchungen gehen wir von der einfachsten Bedingung aus, daß eine konstante Giftkonzentration mit den reagierenden Zellen in unmittelbarem Kontakt steht.

b) Die Zeit-Wirkungs-Beziehungen bei unmittelbarer Einwirkung.

Die Zeit-Wirkungs-Beziehungen bei der unmittelbaren oder lokalen Einwirkung eines Pharmakons auf Zellen und Gewebe sind am leichtesten zu übersehen und deshalb am häufigsten untersucht worden. Dabei sind grundsätzlich zwei Fälle zu unterscheiden, nämlich der, daß der Angriffspunkt der Wirkung an den Zellgrenzflächen liegt, und der zweite, bei dem die „spezifischen Rezeptoren“ in der Zelle liegen. Im ersten Falle sind nur Diffusionsvorgänge in Rechnung zu stellen, im zweiten zusätzlich eine Permeation des Giftes durch die Zellgrenzflächen.

Die durch Gl. (321) ausgedrückte einfachste Zeit-Wirkungs-Beziehung ist in strenger Form nur unter ganz bestimmten Voraussetzungen theoretisch möglich. Es muß erstens eine einfache Proportionalität zwischen der angewendeten Konzentration c des Giftes und seiner Konzentration C am Wirkungsort bestehen und zweitens muß die Zunahme der Konzentration dC am Wirkungsort in der Zeiteinheit dt streng linear erfolgen (vgl. S. 609). Nur insoweit beides zutrifft, ist

$$\frac{dC}{dt} = K c. \quad (324)$$

Hierbei hat K die Dimension $\left[\frac{1}{\text{Zeit}} \right]$. Ist ferner die Wirkung W der Giftkonzentration C am Wirkungsort proportional, so ist auch

$$\frac{dW}{dt} = K c. \quad (325)$$

Damit ist für den Bereich von c und t , in dem die oben gestellten Bedingungen zutreffen,

$$W = K \int_0^t c \, dt. \quad (326)$$

Bei konstanter Konzentration des Giftes wird

$$W = K c t \quad (327)$$

und die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts ist

$$\frac{W}{t} = K c. \quad (328)$$

Der zeitliche Anstieg der Wirkung W in Abhängigkeit von der applizierten Giftkonzentration c nach Gl. (325) ist für eine Kurvenschar im Bild 51 dar-

gestellt. Es zeigt, daß für eine beliebige Wirkungsstärke, die in diesem linearen Bereich liegt, stets $c t = \text{konst}$ (321)

ist. Die zur Gl. (321) gehörende Kurve für die $c t$ -Beziehung ist eine gleichseitige Hyperbel. Logarithmierung ergibt

$$\log c + \log t = \text{konst.} \quad (329)$$

Das ist die Gleichung einer Geraden.

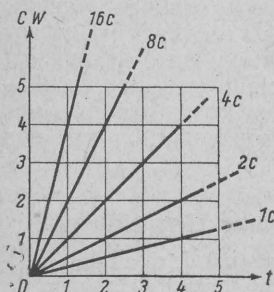


Bild 51. Der einfachste Fall der Zeit-Wirkungs-Beziehung: $c t = \text{konst.}$ Zahlenbeispiel für fünf verschiedene im Verhältnis 1:2 stehende Konzentrationen des applizierten Pharmakon

Ordinate: Giftkonzentration C am Wirkungsort bzw. Wirkung W

Abszisse: Zeit. Willkürliche Einheiten

Praktisch ist die strenge Gültigkeit der $c t$ -Beziehung für die Zeit bis zum Eintritt der Wirkung nach Gl. (321) bzw. (324) im wesentlichen in zwei Fällen möglich.

1. Wenn die Giftbindung am Wirkungsort oder die Wirkung selbst ein völlig irreversibler Prozeß ist, dann liegt ein „ $c t$ -Gift“ vor. Mit diesem Gifttyp haben wir uns im Abschnitt 19 beschäftigt. Er stellt einen Spezialfall der bimolekularen Reaktion dar, bei dem das subtraktive Glied in Gl. (241) bzw. (260), das die Reversibilität der Reaktion angibt, so klein ist, daß es vernachlässigt werden kann.
2. Bei andern Gifttypen gilt die Gl. (324) nur insoweit, als der zeitliche Anstieg der Giftbindung am Wirkungsort bzw. der Wirkung in Abhängigkeit von der angewendeten Giftkonzentration oder Dosis praktisch linear erfolgt. Wie im Abschnitt 18 (Bild 41) ausgeführt wurde, ist das aber nur im Anfangsteil der Kurven zutreffend, gilt also nur insoweit, als ein kleiner Teil der möglichen Giftbindung für den betreffenden Effekt genügt bzw. die Konzentration der noch unbesetzten spezifischen Rezeptoren als praktisch konstant gelten kann. Ferner muß zwischen der relativen Rezeptoren-Besetzung und der Wirkung eine einfache Proportionalität bestehen.

Ist der Angriffspunkt eines Pharmakon im Zellinnern zu suchen, so muß eine Permeation des Giftes durch die Zellgrenzflächen stattfinden. Dieser Vorgang verläuft im allgemeinen langsam im Vergleich zu den physikalischen und chemischen Prozessen, welche die Wirkung bedingen, so daß er den zeitlichen Verlauf der Wirkung bestimmen kann.

Soweit ein Pharmakon in dem betrachteten Konzentrationsbereich keine Eigenwirkung auf die Permeabilität der Zellgrenzflächen hat, hängt die Geschwindigkeit der Permeation nach gesicherter experimenteller Erfahrung von der Höhe des Konzentrationsunterschiedes zwischen Außenraum und Zellinnern $c_a - c_i$ ab. Dann gilt die allgemeine Formel von Osterhout³⁹

$$\frac{d c_i}{d t} = K (c_a - c_i), \quad (330)$$

die der Gl. (23) zugrunde gelegt wurde.

³⁹ Osterhout, W. J. V., *Erg. Physiol.* 35, 967 (1933).

Die oben besprochene Gl. (324)

$$\frac{dC}{dt} = K c \quad (324)$$

stellt praktisch einen Spezialfall der Gl. (330) dar, bei dem die aufgenommene und noch nicht gebundene Giftkonzentration c_i gegenüber der applizierten Konzentration c_a so klein ist, daß sie nicht ins Gewicht fällt. Das gilt aber nur für den Beginn der Giftaufnahme oder dann, wenn das Gift irreversibel gebunden wird (siehe oben).

Das Lösungsvermögen des Zellinnern für den betrachteten Giftstoff kann von dem der Außenflüssigkeit verschieden sein. Das berücksichtigen wir durch einen Teilungskoeffizienten q für die Verteilung des Giftes* zwischen Außen- und Innenraum und formulieren die Gl. (330) mit Rücksicht auf die unter sonst konstanten Bedingungen geltende Dimension von K nun

$$\frac{d c_i}{dt} = \frac{q c_a - c_i}{T} \quad (331)$$

Hierbei ist T die Zeitkonstante für die Permeation bzw. Diffusion. Die Größe der Oberflächen der Zellen ist bei Gl. (330) und (331) als konstant angenommen. Ferner ist ein Giftstoff vorausgesetzt, der keine Eigenwirkung auf die Permeabilität hat.

Im Gleichgewicht ist die Änderung der Konzentration in der Zeiteinheit

$$\frac{d c_i}{dt} = 0 \quad (332)$$

und

$$c_i = q c_a.$$

Es besteht also eine einfache Proportionalität zwischen der Giftkonzentration in der Zelle und im Außenraum. Dagegen kann nach Maßgabe der Größe von q die Giftkonzentration c_i im Zellinnern erheblich über der Außenkonzentration c_a liegen.

Ist die Giftkonzentration c_a im Außenraum konstant, so liefert Integrieren der Gl. (331)

$$c_i = q c_a (1 - e^{-\frac{t}{T}}). \quad (333)$$

Die Innenkonzentration c_i ist also in einem bestimmten Zeitpunkt t stets proportional $q c_a$.

Die Gl. (333) entspricht in der Form der Gleichung

$$y = K c (1 - e^{-\lambda t}), \quad (334)$$

die Hill⁴⁰ für den Eintritt der Wirkung des Nikotin am Froschmuskel gültig fand. λ ist also eine Zeitkonstante. Das Abklingen der Wirkung nach Auswaschen des Pharmakon folgte bei diesen Versuchen der Gleichung

$$y = K c e^{-\lambda t}. \quad (335)$$

Der Zusammenhang zwischen den Gl. (334) und (335) folgt in einfacher Weise aus

$$y = K c [1 - (1 - e^{-\lambda t})] = K c e^{-\lambda t}.$$

Nach t aufgelöst ergibt Gl. (333)

$$t = T \ln \frac{q c_a}{q c_a - c_i}. \quad (336)$$

Diese Gl. (336) ist identisch mit der Gleichung

$$t = K \log \frac{a}{a - x} \quad (337)$$

* Bei gleichem Molekularzustand beiderseits der Membran (vgl. W. Nernst, „Theoretische Chemie“ [Stuttgart 1926]).

⁴⁰ Hill, A. V., J. of Physiol. 39, 361 (1909).

die nach Irwin⁴¹ für den Eintritt von Farbstoffen in Zellen am Beispiel von Nitella gilt. Hierbei bedeutet a die Giftkonzentration, die im Zellinnern nach eingetretenem Gleichgewicht herrschen würde, und x die im Zeitpunkt t intrazellulär erreichte Giftkonzentration. Da nach Gl. (332) die im Gleichgewicht erreichte Innenkonzentration c_i in jedem Zeitpunkt t der angewendeten Außenkonzentration c_a proportional ist, sind die Gl. (336) und (337) identisch.

Führen wir an Stelle der absoluten Innenkonzentration c_i die relative Innenkonzentration $\frac{c_i}{q c_a}$ ein, indem Zähler und Nenner des Quotienten in Gl. (336) durch $q c_a$ dividiert wird, so erhält die Gl. (336) die allgemeine Form

$$t = T \ln \frac{1}{1 - \frac{c_i}{q c_a}}. \quad (338)$$

Die Zeit t bis zu einem bestimmten Konzentrationsausgleich, d. h. einem definierten Verhältnis $\frac{c_i}{q c_a}$ ist also konstant. Die Zeit t' bis zur Halbsättigung z. B.

$$\frac{c_i}{q c_a} = \frac{1}{2}$$

beträgt danach in diesen Fällen

$$t' = K \ln 2 = \text{konst}, \quad (339)$$

ist also unabhängig von der absoluten Höhe der Konzentrationen.

Die durch die Gl. (333) und (334) ausgedrückten Ergebnisse sind im Bild 52 an Zahlenbeispielen für eine Reihe von Werten für c_a dargestellt. Das Bild zeigt, daß für die Zeit-Wirkungs-Beziehungen die einfache Gl. (321) $ct = \text{konst}$ nicht gilt.

Der Anstieg der Kurven im Bild 52 verläuft indessen über die Hälfte der erreichten Endhöhe praktisch linear, um sich erst dann stärker zu krümmen, bis ihr Verlauf schließlich der Abszisse parallel wird. Aus diesem Grunde kann eine bestimmte, als Test gewählte Konzentration c_i (bzw. die dieser entsprechende Wirkung) bei allen Kurven in den praktisch linearen Bereich fallen, sofern die niedrigste der angewendeten Konzentrationen wenigstens doppelt so hoch ist, wie die für den betrachteten Effekt erforderliche Mindestkonzentration. Das ist im Bild 52 erläutert. Hier ist angenommen worden, daß die Wirkung proportional der Innenkonzentration c_i ist, und daß die als Test geltende Wirkung in dem Zeitpunkt auftritt, in welchem die Innenkonzentration den Wert $c_i = 2$ E. erreicht (punktierte Linie). Der „Schwellenwert“ für die Höhe der applizierten Giftkonzentration sei hier $c_a = 1$ E. Dann gilt für alle Konzentrationen, die höher sind als $c_a = 2$ E., praktisch die einfache „ ct -Beziehung“ nach Gl. (321). Dafür gilt die Voraussetzung, daß eine einfache Proportionalität zwischen c_a und c_i besteht, wie dies der Gl. (332) entspricht.

Clark⁴ untersuchte die Ergebnisse von Irwin und fand, daß der Verlauf seiner Konzentrations-Zeit-Kurven durch die Gleichung

$$(c - c_s)(t - t_s) = \text{konst} \quad (340)$$

„angenähert korrekt“ wiedergegeben werden kann. Ein und dieselbe Kurve gehorcht also scheinbar ganz verschiedenartigen Gleichungen. Darin kommt die ganze Willkürlichkeit der „empirischen“ Ermittlung solcher

⁴¹ Irwin, M., J. gen. Physiol. 8, 147 (1925/26).

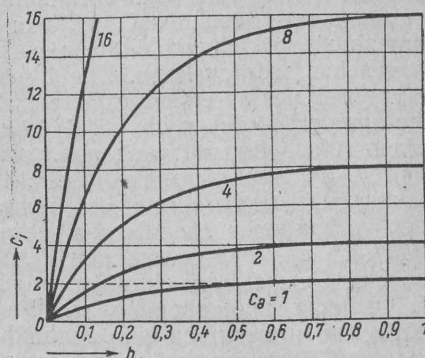
Gleichungen zum Ausdruck. Über die Natur der zugrunde liegenden Vorgänge besagen sie nichts. Die Annäherung an einfache c - t -Beziehungen deutet lediglich darauf hin, daß die untersuchten Vorgänge auf den praktisch linearen Anfangsbereich der gültigen Kurven beschränkt sind.

Bild 52. Die Konzentrations-Zeit-Beziehungen für den Fall der Permeation eines Pharmakons in die Zelle nach der Gl. (324) von Osterhout. Zahlenbeispiel für verschiedene im Verhältnis 1:2 stehende Konzentrationen c_a des einwirkenden Pharmakon

Die Zeitkonstante T ist 0,2 h, $q = 2$

Ordinate: Giftkonzentration c_i in der Zelle

Abszisse: Zeit in Stunden



In vielen Fällen erfolgt die Permeation durch lebende Grenzsichten in beiden Richtungen mit verschiedener Geschwindigkeit. Dann gilt

$$\frac{dc_i}{dt} = \frac{q c_a}{T\alpha} - \frac{c_i}{T\beta} \quad (341)$$

Hierbei gibt $\frac{T\alpha}{q}$ die Zeitkonstante für den Eintritt des Giftes in die Zelle an und $T\beta$ die für den Austritt. Im Gleichgewicht ist

$$\frac{q c_a}{T\alpha} = \frac{c_i}{T\beta} \quad (342)$$

Die Gl. (341) hat dieselbe Form wie die Gl. (260) für die Reaktion erster Ordnung zwischen Gift und spezifischen Rezeptoren.

Ist die angewendete Giftkonzentration c_a konstant, so liefert Integrieren der Gl. (341) entsprechend der Gl. (333)

$$c_i = q c_a \frac{T\beta}{T\alpha} \left(1 - e^{-\frac{t}{T\beta}}\right) \quad (343)$$

Die Konzentration c_i in den Zellen ist also in jedem bestimmten Zeitpunkt t proportional der Außenkonzentration c_a . Die Gl. (343) entspricht in der Form der Gl. (265), so daß der zeitliche Verlauf von c_i prinzipiell derselbe ist wie z. B. der von C_R/R_0 im Bild 41.

Nach t aufgelöst ergibt Gl. (343) analog Gl. (336)

$$t = T\beta \ln \frac{q c_a \frac{T\beta}{T\alpha}}{q c_a \frac{T\beta}{T\alpha} - c_i} \quad (344)$$

In den Abschnitten 17 und 18 zeigten wir, daß die Gleichungen vom Typ (261) und (341) sowohl den Adsorptionsvorgang bei relativ geringer Oberflächenbesetzung wie auch die Reaktion erster Ordnung wiedergibt. Hier bezeichnet sie nun den Vorgang der Permeation eines Giftes durch Zellgrenzflächen. Ein und dieselbe Formel kann also ganz verschiedenartige Vorgänge wiedergeben, so daß aus ihrer Form grundsätzlich nicht geschlossen werden kann, um welchen Vorgang es sich im Einzelfalle handelt.

In allen diesen Fällen ist die Konzentration des physikalisch aufgenommenen und auch die des chemisch gebundenen Giftes praktisch pro-

portional der angewendeten Konzentration. Dies gilt für den Fall der Permeation und Diffusion in jedem beliebigen Konzentrationsbereich, soweit die Permeabilität der Zellen durch das Gift selbst nicht beeinflusst wird. Bei der Adsorption und bei der chemischen Bindung der Substanz liegt dagegen, wie gezeigt wurde, nur dann eine einfache Proportionalität vor, wenn das Giftbindungsvermögen des Objekts in dem betrachteten Konzentrationsbereich nur zu einem kleinen Teil beansprucht wird, so daß es als praktisch konstant angesehen werden kann. Die tatsächlich gültige ganze Kurve ist aber eine Hyperbel, der untersuchte Bereich beschränkt sich lediglich auf den linearen Anfangsteil. Drücken die Gl. (261) und (341) eine bimolekulare Reaktion oder einen Adsorptionsvorgang aus, so ist in ihnen also eine Vereinfachung enthalten, die nach den im Abschnitt 18 durchgeführten Untersuchungen nur dann praktisch berechtigt erscheint, wenn durch den Vorgang nur etwa 20% der vorhandenen spezifischen Rezeptoren besetzt werden. In diesem Falle läßt sich aus der gefundenen Beziehung nach Gl. (343) nicht entscheiden, ob eine Permeation, ein Adsorptionsvorgang oder eine chemische Reaktion 1. Ordnung maßgebend war. Besteht dagegen auch bei stärkster Gift-sättigung immer noch eine angenäherte Proportionalität zwischen der applizierten Giftkonzentration und der am Wirkungsort vorhandenen, so können nur einfache Diffusions- und Permeationsvorgänge eine maßgebende Rolle spielen. Das ist der einzige Schluß, der aus der Gültigkeit einfacher „ct-Beziehungen“ gezogen werden kann. Insoweit ist auch der Schluß von Clark¹ berechtigt, daß in den Fällen, in denen für den Exponenten n in der Gl. (322)

$$c^n t = \text{konst} \quad (322)$$

empirisch der Wert 1 gefunden wird, Diffusionsvorgänge bestimmend für die Zeit-Wirkungs-Beziehungen sind. Dagegen ist die Annahme wohl nicht berechtigt, daß kleinere Werte als 0,5 unbedingt auf Adsorptionsvorgänge hindeuten und größere als 3 für eine „Alles-oder-Nichts“-Wirkung sprechen.

Die durch die hier besprochenen Gleichungen ausgedrückten Beziehungen gelten ausschließlich für den zeitlichen Verlauf des Konzentrationsausgleichs bzw. der Bindung des Giftes am Wirkungsort in Abhängigkeit von der angewendeten Konzentration. Den zeitlichen Verlauf der Wirkung geben sie nur dann wieder, wenn eine einfache Proportionalität zwischen der Konzentration des Giftes am Wirkungsort, der relativen Rezeptoren-Besetzung und der Wirkung besteht. Das scheint in der Regel tatsächlich angenähert zuzutreffen, wie Clark¹ gezeigt hat.

Geht die relative Rezeptoren-Besetzung in dem betrachteten Bereich über 20% hinaus, so gelten bei konstanter Giftkonzentration die im Bild 46 dargestellten Zeit-Wirkungs-Beziehungen und die Gl. (241), (296) und (300) allgemein für den vollen Bereich der Rezeptoren-Besetzung. Die „ct-Beziehungen“ sind hier aber naturgemäß weit komplizierter als in den oben behandelten Fällen. Wenn dennoch auch hier eine „befriedigende“ Darstellung durch die Gl. (322) oder (323) bei Wahl geeigneter Werte von c_s , t_s und n gelingt, so zeigt das nur, mit wieviel Kritik solche Formeln in dieser Hinsicht behandelt werden müssen.

c) Die Zeit-Wirkungs-Beziehungen bei resorptiver Wirkung.

Wird die Zeit-Wirkungs-Beziehung nicht für den einfachen Fall der direkten „lokalen“ Einwirkung einer Giftkonzentration auf lebende Zellen untersucht, sondern bei „resorptiver“ Wirkung, so ergeben sich allein durch die Einbeziehung des Resorptionsvorgangs viel kompliziertere Verhältnisse. Dennoch ist stets die Zeit t , die bis zum Auftreten einer bestimmten Wirkung W verstreicht, bei Anwendung einer höheren Dosis D kürzer als

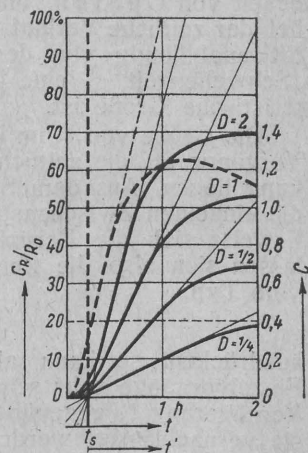
bei Applikation einer kleineren. Die Zeit-Wirkungs-Beziehungen lassen sich dabei oft für einen begrenzten Bereich von D und t auch hier durch auffällig einfache Formeln vom Typ der Gl. (323) ausdrücken. Das ist um so bemerkenswerter, als der Vorgang der Resorption z. B. nach oraler Gabe, bei der das Pharmakon über mehrere Permeations- und Diffusionsvorgänge durch verschiedene Flüssigkeitsströme schließlich zum Wirkungsort gelangt, so kompliziert ist, daß für seine Darstellung im Teil II eine ganze Reihe von e-Funktionen mit zahlreichen Konstanten erforderlich war, zumal mit der Resorption stets gleichzeitig noch Entgiftungs- und Ausscheidungsvorgänge stattfinden. An die Resorption schließt sich dann der ebenfalls komplizierte Vorgang der Reaktion des Giftes teils mit inerten, teils mit funktionswichtigen Bestandteilen der Zellen und schließlich die eigentliche biologische Wirkung selbst an. Trotz der komplexen Natur dieser Vorgänge ergaben unsere Untersuchungen in Gl. (115), daß die Höhe der Konzentration des Giftes am Wirkungsort im Regelfall proportional der Dosis verläuft, soweit das Pharmakon in dem betrachteten Konzentrationsbereich keine Eigenwirkungen auf die Einzelvorgänge hat, die bei der Resorption, Entgiftung und Ausscheidung eine Rolle spielen, und soweit die der Rechnung zugrunde gelegten Vorgänge zutreffen und vollständig sind. Ferner zeigte die Berechnung der Zahlenbeispiele, daß nicht nur der zeitliche Verlauf der Giftkonzentration am Wirkungsort über einen großen Teil der Kurve praktisch linear ansteigt (Bild 28), sondern daß dies auch für den Ablauf der Rezeptoren-Besetzung gilt, welche die Wirkung bestimmt. Das geht aus dem Bild 53 anschaulich hervor. Die Kurven sind identisch mit den Kurven im Bild 47. Sie sind als Zahlenbeispiele nach Gl. (300) im Abschnitt 20 berechnet worden, und zwar für den Fall der oralen Applikation des Giftes nach Abschnitt 9 und 13. Der Verlauf dieser Kurven erscheint höchst einfach, jedenfalls läßt er in keiner Weise die Kompliziertheit der zugrunde liegenden Rechnung mehr erkennen.

Bild 53. Zeitlicher Verlauf der Rezeptoren-Besetzung bzw. Wirkung in Abhängigkeit von der Dosis. Durchgezogene Kurven: Relative Rezeptoren-Besetzung; gestrichelte Kurve: Giftkonzentration am Wirkungsort, mol. Einh./l.

Ordinate: Links: Relative Rezeptoren-Besetzung in Prozenten; rechts: Giftkonzentration in willk. mol. Einh. pro Liter. Abszisse: Zeit in Stunden

D	t	$t - t_s$	$D(t - t_s)$
$1/4$	—	—	—
$1/2$	0,91	0,67	0,34
1	0,58	0,34	0,34
2	0,42	0,18	0,36

Tabelle 3. Berechnung der Zeit-Wirkungs-Beziehungen für die Kurven aus Bild 53 nach Gl. (345)



Eine Betrachtung der Kurven im Bild 53 zeigt, daß der Anstieg der Kurven grundsätzlich mit einer zeitlichen Verzögerung beginnt (vgl. Bild 20), so daß der Verlauf S-förmig ist. Wird durch den linearen Teil der (durchgezogenen) Kurven für die relative Rezeptoren-Besetzung (Wirkung) jeweils eine Gerade gelegt, so schneiden sich diese auf der Abszisse alle in einem Punkte t_s . Die dieser „Schwellenzeit“ entsprechende Verzögerung des

Kurvenanstiegs ist danach unabhängig von der Höhe der applizierten Dosis. Wird der Zeitpunkt t_s als Nullpunkt für die Abszisse gewählt, wie dies durch die gestrichelte Ordinate im Bild 53 angedeutet ist, so ist die davon ausgehende „fiktive“ Zeit t' gleich $t - t_s$, und der Anstieg der Kurven verläuft nun praktisch vom Zeitpunkt t_s an bis zu 75% der erreichten Endhöhe angenähert linear. So erklärt es sich, daß bei Berücksichtigung einer „Schwellenzeit“ aus experimentell gefundenen Daten sehr einfache Zeit-Wirkungs-Beziehungen errechnet werden können, obwohl es sich um recht komplizierte Vorgänge handelt. Dafür mag folgendes Zahlenbeispiel dienen, das sich aus den Kurven im Bild 53 ergibt.

Die „Schwellenzeit“ sei $t_s = 0,24$ Std., und die als „Test“ geltende Wirkung entspreche einer relativen Rezeptoren-Besetzung von 20%, wie dies durch eine horizontale Strichlinie im Bild 53 angedeutet ist. Unter diesen Bedingungen ergeben sich für die Zeit t sowie für die Zeit $t - t_s$ die in der Tabelle 3 aufgeführten Werte. Die Zeit-Wirkungs-Beziehungen lassen sich damit für das vorliegende Zahlenbeispiel in dem betrachteten Bereich durch die Gleichung

$$D(t - t_s) = \text{konst} \quad (345)$$

„befriedigend“ ausdrücken.

Die Berücksichtigung einer derartigen „Schwellenzeit“ t_s bei der rechnerischen Darstellung der Zeit-Wirkungs-Beziehungen erfolgt aus der allgemeinen Vorstellung, daß der Eintritt jeder pharmakologischen Wirkung eine Mindestzeit erfordern muß. Diese fällt um so störender ins Gewicht, je größer t_s gegenüber der im Einzelfall beobachteten Zeit t bis zum Eintritt der Wirkung ist. Dabei wird ohne weitere Begründung vorausgesetzt, daß die Größe von t_s für ein bestimmtes Beispiel konstant ist und nicht von der Höhe der Dosis abhängt. Diese Annahme wird durch die experimentelle Erfahrung gestützt. Eine theoretische Begründung wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen gegeben, die sich in dieser Hinsicht mit denen von Gehlen³ und von Biehler⁴ decken. Nach Gl. (115) ist nämlich der zeitliche Verlauf der Kurven für die Giftkonzentration am Wirkungs-ort unabhängig von der Höhe der applizierten Dosis, so daß auch die „Schwellenzeit“ t_s eine konstante und für ein bestimmtes Beispiel charakteristische Größe ist.

Die Größe von t_s im Einzelfalle hängt von den Zeitkonstanten derjenigen Vorgänge ab, die zeitlich zwischen der Aufnahme des Giftes und der Wirkung liegen. Aus dem Schema im Bild 20 geht hervor, in welcher Weise die einzelnen Zwischenstufen den zeitlichen Ablauf der Wirkung verzögern. Erweist sich die Berücksichtigung einer „Schwellenzeit“ als entbehrlich, lassen sich also die Zeit-Wirkungs-Beziehungen durch eine Formulierung vom Typ

$$(D - D_s)^n t = \text{konst} \quad (346)$$

ausdrücken, so kann als wahrscheinlich angenommen werden, daß die Einzelvorgänge sehr schnell verlaufen und die durch sie bedingte zeitliche Verzögerung t_s gegenüber den gemessenen Werten von t so klein ist, daß sie vernachlässigt werden kann.

Die Berücksichtigung eines „Schwellenwertes“ D_s bzw. c_s für die Dosis beruht auf der Erfahrung, daß kleine Giftkonzentrationen, die unter einem bestimmten Wert c_s liegen, an einem bestimmten Objekt keine erkennbaren Wirkungen haben. Die empirischen Formulierungen vom Typ der Gl. (323) und (340) enthalten die Annahme, daß auch die Größe von D_s bzw. c_s für ein bestimmtes Beispiel unabhängig von der Höhe der angewendeten Dosis und konstant sei. Dabei soll der Wert von D_s im Einzelfall ein Ausdruck dafür sein, wieviel von einer gegebenen Giftdosis durch Entgiftung und Aus-

scheidung verlorenght und wieviel von ihrer Wirkung durch Reparationsvorgänge aufgehoben wird. Das ist sicher falsch. In Übereinstimmung mit der experimentellen Erfahrung ergaben unsere Untersuchungen in den Abschnitten 6 und 7, daß die Geschwindigkeit der Entgiftung und der Ausscheidung auch im einfachsten Falle nicht konstant ist, sondern mindestens proportional der vorhandenen Giftkonzentration, wenn nicht gar kompliziertere Verhältnisse vorliegen. Soweit Proportionalität besteht, und das scheint im Regelfalle zuzutreffen, geht also stets ein bestimmter Bruchteil der angewendeten Giftkonzentration in der Zeiteinheit verloren und nicht ein konstanter Anteil, der einem subtraktiven Glied c_s entspräche. Die Entgiftungs-, Ausscheidungs- und Reparationsvorgänge beeinträchtigen daher die Gültigkeit der Gl. (322) oder (323) nicht. Tritt dagegen in einer empirisch gefundenen Formel ein subtraktives Glied D_s bzw. c_s auf, so kann das nur ein Hinweis dafür sein, daß die Wirkung nicht eine vom Nullpunkt ansteigende Funktion der relativen Rezeptoren-Besetzung ist, sondern erst bei einer bestimmten Rezeptoren-Besetzung beginnt. Dieser Fall scheint nach experimenteller Erfahrung häufig zu sein.

Das Zahlenbeispiel im Bild 53 erläutert die geschilderten Verhältnisse. Bei der Berechnung der Kurven wurde eine erhebliche Entgiftung und Ausscheidung berücksichtigt, dagegen die Annahme gemacht, daß mit beginnender Rezeptoren-Besetzung auch die Wirkung anfängt. Die „empirische“ Formulierung der Zeit-Wirkungs-Beziehungen führte demgemäß zu der Gl. (345), die kein subtraktives Glied c_s bzw. D_s enthält.

Bei Anwendung der erforderlichen Kritik kann die Ermittlung solcher einfacher Ausdrücke für die Abschätzung der Zeit-Wirkungs-Beziehungen eine hohe Bedeutung für die zweckmäßige Durchführung der Arzneitherapie haben. Aus diesem Grunde wurde das allgemein angewendete Verfahren hier ausführlich besprochen, gleichzeitig aber auch gezeigt, daß derartige Ausdrücke weder die biologischen Vorgänge wiedergeben noch mathematisch korrekt sind.

Die verbreitete Annahme, daß die Wirkungen solcher Pharmaka, für deren Zeit-Wirkungs-Beziehungen nach Gl. (322) und (323) derselbe Wert des Exponenten n gefunden wurde, auf einem ähnlichen Mechanismus beruhen und daher ohne weiteres quantitativ vergleichbar seien, ist in dieser Form wohl nicht haltbar. Dagegen gilt dies hinsichtlich der Größe der Zeitkonstanten T_R und T_W , wie in den Abschnitten 18 bis 21 gezeigt wurde.

In ähnlicher Weise, wie auf empirischem Wege Formeln gefunden werden können, welche die Abhängigkeit der Zeit bis zum Wirkungseintritt von der Höhe der angewendeten Giftdosis ausdrücken, werden auch Formeln aufgestellt, welche die Dauer t der Wirkung in Beziehung zur Dosis setzen. Die allgemeine Formulierung lautet hier

$$t = K c^n. \quad (347)$$

Dabei ist ebenfalls häufig die Berücksichtigung einer „Schwellenkonzentration“ c_s erforderlich. Für diese Formulierungen gilt sinngemäß die gleiche Kritik wie für die oben behandelten Zeit-Wirkungs-Beziehungen.

d) Die „Latenzzeit“.

Bei fast allen Pharmaka stimmt der zeitliche Ablauf der Wirkung mit dem Verlauf der Giftkonzentration am Wirkungsort so weit überein, daß die Wirkung bald nach der Aufnahme des Giftes beginnt und bereits wieder abklingt, ehe noch die Ausscheidung und Entgiftung praktisch beendet sind.

Nun gibt es aber einige Giftstoffe, bei denen diese zeitliche Übereinstimmung auch nicht annähernd besteht wie bei den „Kumulations“- und den

„c t-Giften“. Unter Umständen sind in der Zeit, in der das Gift einwirkt, überhaupt keine Giftwirkungen erkennbar. Erst nach längerer „Latenzzeit“ treten dann anscheinend plötzlich und sprunghaft sich schnell steigernde Effekte auf, die häufig zum Zelltod oder zum Tode des ganzen Organismus führen. Dies gilt z. B. für Gifte, die als Kampfstoffe bekannt wurden, für krebserregende Stoffe und bestimmte Strahlenwirkungen. Ein Beispiel einer solchen Wirkung ist durch die Kurve B im Bild 54 dargestellt. Hier entsteht der Eindruck, als ob während der Zeit der Einwirkung des Giftes (schraffiertes Feld) und in einer folgenden langen Latenzzeit zunächst nichts erfolgte, bis ganz plötzlich eine steil ansteigende Wirkung auftritt. Derartige Erscheinungen bereiten dem Verständnis erhebliche Schwierigkeiten.

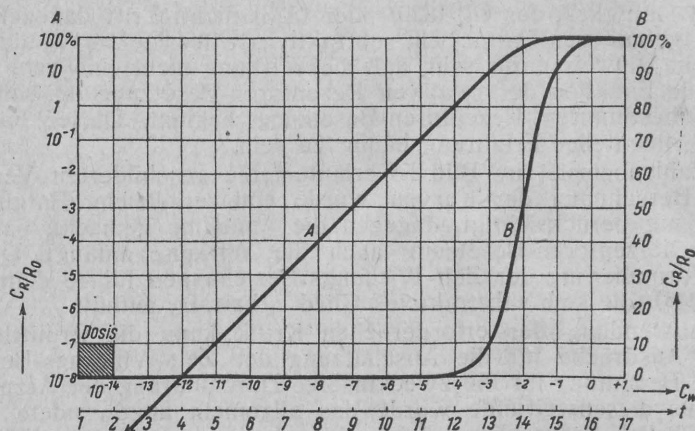


Bild 54. Zeitlicher Verlauf der Wirkung (dargestellt durch die relative Rezeptoren-Besetzung C_R/R_0) bei autokatalytischer Zunahme einer Giftkonzentration C_W am Wirkungsort für ein Zahlenbeispiel nach Gl. (289) bei Irreversibilität der zugrunde liegenden Vorgänge

Ordinate: Relative Rezeptoren-Besetzung in Prozent. Links log arithmetischer, rechts algebraischer Maßstab

Abszisse: Giftkonzentration C_W am Wirkungsort bzw. Zeit in willkürlichen Einheiten

Hier kommen neben Überlegungen, die auf der „Treffertheorie“ basieren und die wir andernorts²⁸ ausführlich behandelt haben, im wesentlichen zwei Erklärungsmöglichkeiten in Frage. Es kann sich einmal um einen autokatalytischen Prozeß handeln, der durch die Wirkung des Giftes eingeleitet wird, oder es liegt ein „Verstärkereffekt“ vor, der dem doppelten Integral der Giftkonzentration über die Zeit entspricht (Tabelle 2 und Bild 43).

Das Bild 54 bringt ein Zahlenbeispiel für einen autokatalytischen Prozeß. Dabei ist angenommen worden, daß durch die Einwirkung des Giftstoffes zwischen den Zeitpunkten 1 und 2 (schraffiertes Feld) ein wirksames Produkt in praktisch irreversibler Reaktion entsteht, dessen Konzentration C_W im Zeitpunkt 2 nach beendeter Gifteinwirkung 10^{-14} beträgt und sich nun in jedem Zeitabschnitt autokatalytisch verzehnfacht. Weiter wurde angenommen, daß das wirksame Agens in bimolekularer Reaktion mit spezifischen Rezeptoren der Zellen nach Gl. (297) praktisch irreversibel reagiert, wobei das Verhältnis der Zeitkonstanten $\frac{T_R}{T_W} = 100$ sein soll. Wird die relative Rezeptoren-Besetzung C_R/R_0 in Prozenten logarithmisch auf der Ordinate (links) aufgetragen, so ergibt sich die Kurve A. Sie zeigt, wie die

Rezeptoren-Besetzung entsprechend der Zunahme des wirksamen Agens über lange Zeit geradlinig ansteigt, solange die Konzentration der freien Rezeptoren durch den Besetzungsvorgang noch nicht nennenswert herabgesetzt wird. Dann nähert sie sich immer flacher werdend dem Wert 100%, der bei einer Konzentration C_w von $10^0 = 1$ im Zeitpunkt 16 praktisch erreicht wird.

Bei algebraischer Auftragung der relativen Rezeptoren-Besetzung in Prozent (rechte Ordinate) liefert das gleiche Zahlenbeispiel die Kurve B. Da bei dieser Darstellung die Rezeptoren-Besetzung erst erkennbar wird, wenn sie über 1% hinausgeht, entsteht hier der Eindruck, als ob in der langen Latenzzeit vom Zeitpunkt der Einwirkung des Giftes bis zum Zeitpunkt 12 „nichts“ geschähe und der scheinbar plötzlich erfolgende Anstieg der Wirkung nur „vitale“ Ursachen haben könne. Tatsächlich nimmt die Wirkung aber über die ganze Latenzzeit praktisch gleichmäßig um das Zehnfache in der Zeiteinheit zu, wie die Kurve A zeigt.

Derartige Zeit-Wirkungs-Beziehungen bei autokatalytischen Prozessen setzen voraus, daß sowohl die Bildung des wirksamen Agens als auch seine Wirkung praktisch irreversible Vorgänge sind. Im anderen Falle würde es naturgemäß zur Einstellung eines Gleichgewichts kommen. Sind zwei oder mehr hintereinander geschaltete Teilprozesse in der ursächlichen Verknüpfung zwischen Dosis und Wirkung irreversibel, so führt dies notwendig zu einer autokatalytischen Zunahme der Wirkung, wie dies für den „Verstärkereffekt“ angegeben wurde. Dies Verhalten der Zeit-Wirkungs-Beziehungen hat mit Hinblick auf den Mechanismus der cancerogenen, der letalen und der mutationsauslösenden Wirkung ein besonderes Interesse.

Im übrigen ist das Bild ein Beispiel dafür, wie weitgehend der Verlauf von Kurven und damit das Bild eines dargestellten Vorgangs von der stets willkürlichen Wahl der Maßstäbe im Koordinatensystem abhängt.

Schluß.

Der Anlaß für die hier durchgeführten theoretischen Untersuchungen lag in dem Bedürfnis, die bisher auf dem Gebiet der Dosis-Wirkungs-Beziehungen vorliegenden, zum Teil recht vagen und in der Literatur verstreuten Vorstellungen zu präzisieren, unter einem einheitlichen Gesichtspunkt zu ordnen und im Zusammenhang darzustellen. Dies Bedürfnis entstand im vorliegenden Falle bei genaueren Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von krebserregenden Stoffen. Es ergibt sich aber allgemein und notwendig bei jedem eingehenden Studium pharmakologischer Wirkungen.

Bei der Darstellung erschien es unerläßlich, die komplexen Beziehungen zwischen Dosis und Wirkung in die grundlegenden Einzelvorgänge aufzulösen. Der erste ist stets der Vorgang der Resorption. Aus ihm folgen die Beziehungen zwischen der Dosis und der Höhe der Giftkonzentration am Wirkungsort sowie dem zeitlichen Verlauf, den diese in den verschiedenen Teilen des Körpers nimmt. Der zweite Vorgang umfaßt die chemische Reaktion des Giftes mit funktionswichtigen Bestandteilen der Zellen, also die Beziehung zwischen der Konzentration des Pharmakons am Wirkungsort und der durch sie bewirkten Rezeptoren-Besetzung. Von ihr hängt dann schließlich drittens die eigentliche biologische Wirkung ab.

Die quantitativen und zeitlichen Beziehungen zwischen einer meist konstanten applizierten Giftkonzentration und der Konzentration am Wirkungsort sind bereits an vielen Beispielen untersucht worden, ebenso die Beziehungen zwischen der applizierten Giftkonzentration und der Wirkung. Hier handelt es sich also praktisch um Modelle für die lokale oder regionale

Wirkung. Dagegen liegt über die Gesetzmäßigkeiten, die bei resorptiver Wirkung den Zusammenhang zwischen der Dosis und den Konzentrationsabläufen im ganzen Organismus bestimmen, nur wenig experimentelles und theoretisches Material vor, obwohl ihnen die größere praktische, und zwar grundlegende Bedeutung zukommt. Deshalb war gerade hier eine ausführlichere Behandlung notwendig. Sie erschien uns heute um so nötiger, als die Herstellbarkeit radioaktivierter Substanzen neuerdings Möglichkeiten für die experimentelle Untersuchung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen bietet, die früher nicht bestanden.

Das Vorhandensein präziser Vorstellungen über die einer gegebenen Dosis folgenden Konzentrationsabläufe im Körper ist auch für die praktische Arzneitherapie eine notwendige Grundlage. So erfordert zum Beispiel eine zielbewußte Chemotherapie eine möglichst angenäherte Vorstellung von der Art des Konzentrationsablaufs im Blut, in den verschiedenen Geweben und im Zellinnern sowie weiter von den Möglichkeiten, durch geeignete Dosierung, Applikationsweise und durch eine entsprechende Beeinflussung der Resorption, Giftverteilung, Ausscheidung und Entgiftung eine optimale Verteilung des Pharmakon und eine genügend hohe Konzentration am Wirkungsort für die notwendige Zeitdauer zu erreichen. So wird es z. B. wichtig sein, ein verschiedenes Vorgehen zu wählen, je nachdem der zu bekämpfende Erreger oder die durch toxische Wirkung gefährdete Stelle im Blut, im Gefäßsystem, im extrazellulären Raum oder in den Zellen zu suchen ist, denn sowohl die Höhe der Giftkonzentration als auch ihr zeitlicher Verlauf ist naturgemäß an allen Stellen ganz verschieden. In der modernen Chemotherapie haben sich bereits zwangsläufig derartige Gesichtspunkte ergeben.

Weitere Gesichtspunkte folgen daraus, daß bei manchen Arzneiwirkungen nicht nur die Höhe der Konzentration wesentlich ist, die maximal am Wirkungsort erreicht wird, sondern auch die Zeitdauer, über die eine bestimmte Konzentration im Gewebe aufrechterhalten wird. Ferner dürfte die Entwicklung präziser Vorstellungen über die bei wiederholter Gabe auftretende „Kumulation“ praktischen Nutzen bringen können, mag es sich dabei um erwünschte Effekte handeln (*Digitalis*) oder um die Vermeidung unerwünschter, also vor allem toxischer Wirkungen.

Diese Überlegungen beschränken sich naturgemäß nicht nur auf rein therapeutische Fragen, sondern betreffen auch Probleme der physiologischen Funktionen und ihrer Störungen. So vermag etwa bei der Zuckerkrankheit eine quantitative Untersuchung der Beziehung zwischen der Kohlenhydratresorption im Darm und der Höhe sowie dem zeitlichen Verlauf der ermittelten Blutzuckerkonzentration und andererseits zwischen dieser und der im Harn gefundenen Zuckermenge zu klareren Vorstellungen über die Art und den Umfang der Störung und somit auch zu einer rationelleren Therapie zu führen als die bisher übliche bloße Abschätzung dieser Zusammenhänge. Mit diesen Beispielen soll nur angedeutet sein, daß die durchgeführten theoretischen Untersuchungen eine Grundlage auch für die praktische Arzneitherapie sein können.

Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden etwa 50 derartige Beispiele mit mehr als 500 Einzelkurven für Spezialprobleme auf Grund der experimentell bekannten Daten berechnet, um einen Überblick über die praktische Anwendbarkeit solcher Methoden zu gewinnen. Die Ergebnisse stimmten mit der vorliegenden praktischen Erfahrung durchaus befriedigend überein und erlaubten Einblicke, die auf andere Weise kaum zu gewinnen sein dürften. Eine Darstellung derartiger Spezialuntersuchungen würde indessen den Rahmen dieser Abhandlung überschreiten. Wir beschränkten uns deshalb auf die Wiedergabe der wichtigsten allgemeinen Ergebnisse.

So zeigten die vorliegenden theoretischen Untersuchungen, daß der zeitliche Ablauf der Giftkonzentration in den verschiedenen Teilen des Körpers von allen Einzelvorgängen der Resorption, Entgiftung und Ausscheidung abhängt nach Maßgabe der beteiligten Volumina, Stromstärken und Permeabilitätsgrößen. Er ist dagegen bemerkenswert unabhängig von der applizierten Dosis. Andererseits ist die Höhe der Giftkonzentration in allen Teilen des Körpers über den gesamten zeitlichen Verlauf proportional der Dosis. Verdopplung der Dosis führt also zu Konzentrationskurven von doppelter Höhe ohne Änderung des zeitlichen Verlaufs. Das gilt jedoch nur insoweit, als das angewendete Gift in dem betrachteten Konzentrationsbereich keine Eigenwirkungen auf die beteiligten Vorgänge hat. Diese Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit den bisher vorliegenden theoretischen^{1, 3, 4} und experimentellen^{1, 8, 27} Untersuchungen.

Die auf die Vorstellungen Ehrlichs zurückgehende Auffassung, welche die pharmakologische Wirkung auf eine chemische (oder physikalische) Reaktion des Giftes mit spezifischen Rezeptoren bezieht, hat sich als höchst fruchtbar erwiesen. Sie ermöglicht die Anwendung der reaktionskinetischen Ansätze in der Biologie. Dabei erscheint es bemerkenswert, daß hierzu nicht nur theoretische Überlegungen geführt haben, sondern daß sich diese Formulierungen zwangsläufig aus experimentellen Beobachtungen ergaben, was vor allem von Clark¹ erkannt wurde. Mit seinen Ergebnissen und Anschauungen stehen die unseren in gutem Einklang. Während Clark sich aber auf eine „statische“ Betrachtung der nach Eintritt des Gleichgewichtes sich einstellenden Beziehung zwischen einer konstanten Giftkonzentration und der beobachteten Wirkung beschränkt, untersuchten wir darüber hinaus die „dynamischen“ Beziehungen für den ganzen zeitlichen Verlauf der Giftkonzentration im Körper nach einer gegebenen Dosis.

Zunächst zeigte die Prüfung des gefundenen Zusammenhanges zwischen der Rezeptoren-Besetzung und der Wirkung, daß diese in den meisten Fällen nicht eine Funktion der absoluten Konzentration C_R der besetzten Rezeptoren ist, sondern von der relativen Rezeptoren-Besetzung C_R/R_0 abhängt. Es ist also meist

$$W = f(C_R/R_0). \quad (348)$$

Ein wesentliches Ergebnis dieser Untersuchungen ist die Klarstellung der Bedeutung, welche die Zeitkonstanten für die Reaktion des Giftes mit den spezifischen Rezeptoren sowohl für die Stärke als auch für den Charakter der Wirkung haben. Diese Reaktionskonstanten werden hier als Zeitkonstanten bezeichnet, weil sie unter den isothermen Bedingungen des Körpers die Dimension einer Zeit haben. Dabei ist T_W die Zeitkonstante für die Kombination des Pharmakons mit den spezifischen Rezeptoren und T_R die Zeitkonstante für die Dissoziation der vom Gift besetzten Rezeptoren. Sie gibt also die Reversibilität der Rezeptoren-Besetzung an.

Die Stärke der Rezeptoren-Besetzung C_R/R_0 und damit auch der Wirkung W wird in allen Fällen, in denen eine bimolekulare Reaktion oder eine entsprechende physikalische Wechselwirkung vorliegt, durch den Ausdruck

$$W = f(C_R/R_0) = f\left(\frac{C}{R_0} \cdot \frac{T_R}{T_W}\right) \quad (349)$$

bestimmt. Die Wirkung hängt also vom Verhältnis der beiden Zeitkonstanten zueinander $\frac{T_R}{T_W}$ in gleichem Maße ab wie von der Höhe der (relativen) Konzentration des Giftes. Ein Gift ist danach um so wirksamer, je fester es durch die spezifischen Rezeptoren gebunden wird bzw. je weniger leicht

diese Bindung reversibel ist. Gifte im engeren Sinne sind danach nur solche Substanzen, bei denen der Wert des Quotienten

$$\frac{T_R}{T_W} > 1 \quad (350)$$

ist. Dagegen lassen sich nach Gl. (349) auch durch Substanzen, bei denen

$$\frac{T_R}{T_W} < 1 \quad (351)$$

ist, dennoch beliebige Wirkungsstärken erzielen, wenn eine entsprechend höhere (relative) Konzentration C/R_0 angewendet wird. Darin liegt die theoretische Begründung für den Erfahrungssatz: „Dosis facit venenum“.

Da der Quotient aus den beiden Zeitkonstanten $\frac{T_R}{T_W}$ die Wirksamkeit eines Giftes bestimmt und im übrigen eine dimensionslose, für jedes Pharmakon charakteristische Größe darstellt, bezeichnen wir ihn als den „Index der Wirksamkeit“ oder den „Wirksamkeitskoeffizienten“.

Die Wirkung eines Giftes ist ferner nach Gl. (349) nicht von der absoluten Konzentration C des Giftes abhängig, sondern von ihrem Verhältnis zur Konzentration der spezifischen Rezeptoren R_0 . Die Wirkung ist also eine Funktion von C/R_0 . Eine bestimmte Giftkonzentration ist danach um so wirksamer, je weniger von den spezifischen Rezeptoren im Organismus vorhanden sind.

R_0 ist eine charakteristische Größe des untersuchten Organismus. Ihr Wert ist daher individuell verschieden. Darin liegt eine wesentliche Begründung für die mehr oder minder große „individuelle biologische Variation“ in der Empfindlichkeit der Objekte gegenüber einem bestimmten Gift. (Weniger wahrscheinlich ist es, daß die Reaktionskonstanten T_R und T_W individuell verschieden sind.) Wir bezeichnen aus diesem Grund den Ausdruck

$$\frac{T_R}{R_0 T_W}$$

als den „Index der relativen Wirksamkeit“ eines Giftes.

Die im Gleichgewichtszustand geltenden Beziehungen zwischen der relativen Giftkonzentration C/R_0 und der relativen Rezeptoren-Besetzung C_R/R_0 , von der die Wirkung abhängt, werden nach Gl. (297) durch Hyperbeln wiedergegeben. Sie haben für jeden Wert von $\frac{T_R}{T_W}$ einen bestimmten zahlenmäßigen Verlauf. Diese Kurven sind allgemeingültig für alle Gifte, deren Wirkung auf einer bimolekularen Reaktion mit spezifischen Rezeptoren beruht.

Die Hyperbeln haben in ihrem Anfangsteil bis zu einer relativen Rezeptoren-Besetzung von etwa 25% einen praktisch linearen Verlauf. Ist die relative Besetzung, die für die untersuchten Wirkungsstärken erforderlich ist, auf diesen Bereich beschränkt, so kann sich demgemäß eine einfache lineare Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung ergeben. Umgekehrt erlaubt der Befund einer derartigen linearen Beziehung unter Umständen den Schluß, daß für die beobachteten Wirkungen eine Rezeptoren-Besetzung von weniger als 25% genügt. Die Verhältnisse entsprechen einer Reaktion 1. Ordnung.

Im Bereich von 20 bis 80% Besetzung, der pharmakologisch meist aktuell sein dürfte, besteht demgegenüber nach Bild 45 eine lineare Beziehung zwischen der relativen Rezeptoren-Besetzung (Wirkung) und dem Logarithmus der Giftkonzentration. Daraus erklärt es sich, daß bei pharmakologischen Untersuchungen so häufig eine Proportionalität zwischen der

Wirkung und dem Logarithmus der Dosis gefunden wird. Sie deutet also darauf hin, daß für die beobachtete Wirkung eine weitgehende Rezeptoren-Besetzung erforderlich ist, eine Reaktion 2. Ordnung vorliegt.

Die Größe der beiden Zeitkonstanten bestimmt die Geschwindigkeit, mit der sich der Gleichgewichtszustand einstellt. Die absolute Größe der Zeitkonstante T_w für die Kombination des Giftes mit den Rezeptoren kommt in den Resultaten nur in der Form

$$\frac{C}{R_0 T_w}$$

vor. Sie bestimmt also den Bruchteil, der von der jeweiligen relativen Giftkonzentration C/R_0 zur Reaktion mit den spezifischen Rezeptoren kommt. Die relative Höhe der Kurven hängt also von der Größe T_w ab.

Demgegenüber bestimmt die absolute Größe der Zeitkonstante T_R für die Dissoziation der vom Gift besetzten Rezeptoren den zeitlichen Verlauf der Rezeptoren-Besetzung und der Wirkung. Der Charakter eines Giftes wird danach durch die Reversibilität seiner Bindung an spezifische Rezeptoren bestimmt. Je nach der Größe der Zeitkonstante T_R ließen sich folgende Grundtypen von Giften aufstellen:

1. Ist T_R klein, die Bindung des Giftes also schnell reversibel, so deckt sich der zeitliche Verlauf der Rezeptoren-Besetzung und damit auch der Wirkung praktisch mit der Kurve der Giftkonzentration am Wirkungs-ort. Die Wirkung ist über den ganzen zeitlichen Verlauf eine Funktion der jeweils vorhandenen Giftkonzentration C

$$W = f(C). \quad (290)$$

Diese Gifte werden daher mit Recht als „Konzentrationsgifte“ bezeichnet. Ihre Wirkung ist schnell reversibel.

2. Nähert sich $T_R \rightarrow \infty$, ist also die Rezeptoren-Besetzung praktisch irreversibel, so entspricht die Wirkung dem Integral der Giftkonzentration über die Zeit, es ist

$$W = \int_0^t f(C) dt. \quad (352)$$

Bei konstanter Giftkonzentration folgt die Wirkung im einfachsten Falle aus dem Produkt der Konzentration und der Zeitdauer der Einwirkung

$$W \sim Ct. \quad (353)$$

Dies sind die sog. „ct-Gifte“. Ihre Wirkung ist irreversibel und tritt erst nach einer gewissen Latenzzeit ein.

3. Ist sowohl die Rezeptoren-Besetzung als auch die durch sie ausgelöste Wirkung irreversibel, so treten „Verstärkereffekte“ auf. Hier werden ausgesprochen lange Latenzzeiten auftreten können.
4. Die Zwischenwerte für T_R führen zu den „Kumulationsgiften“. Das Ausmaß ihrer kumulierenden Eigenschaften entspricht dabei der Größe der Zeitkonstante T_R .
5. Zu den „Mischfällen“ von Konzentrationsgiften bzw. Kumulationsgiften und „ct-Giften“ gehören die Gifte mit „allobiotischem Effekt“.
6. Bei einer sechsten Gruppe von Giften ist die Wirkung vom Differentialquotient der Konzentration nach der Zeit abhängig, z. B.

$$W = \frac{df(C)}{dt}. \quad (354)$$

Sie wird also durch die An- oder Abilutungsgeschwindigkeit des Giftes bestimmt. Dies sind die „Potentialgifte“ im strengen Sinne. Sie geben demgemäß auch meist sog. Auswascheffekte.

7. Wenn der angewendete Giftstoff einen andern, z. B. physiologischen Stoff von den spezifischen Rezeptoren verdrängt, so liegt, wenn die Zeitkonstante T_R klein ist, eine Konkurrenz beider Substanzen um diese Rezeptoren vor. Dies sind die „Konkurrenzgifte“. Ist in diesen Fällen die Zeitkonstante $T_R \rightarrow \infty$ oder sehr groß, so blockiert das Gift die Rezeptoren für ihre biologische Funktion nach Maßgabe der Größe von T_R . Das sind die „Blockgifte“.

Die Zeitkonstante für die Dissoziation der vom Gift besetzten Rezeptoren bzw. die Zeitkonstante für die Reversibilität der Wirkung ist demnach die Größe, die den Wirkungscharakter eines Giftes bestimmt.

Der Anstieg der Rezeptoren-Besetzung verläuft nach den durchgeführten Berechnungen über einen beträchtlichen Bereich praktisch linear nach der Zeit. Das entspricht der praktischen Erfahrung, daß die Zeitdauer t bis zum Eintritt einer bestimmten Wirkung umgekehrt proportional der Höhe der angewendeten Giftkonzentration C bzw. der Dosis sein kann. Im einfachsten Falle kann die Zeit-Wirkungs-Beziehung

$$Ct = \text{konst} \quad (321)$$

gefunden werden. Meist muß indessen ein Schwellenwert sowohl für die Giftkonzentration als auch für die Zeit bis zum Eintritt der Wirkung berücksichtigt werden, so daß die empirische Formel

$$(C - C_s)^n (t - t_s) = \text{konst} \quad (323)$$

wenigstens für einen begrenzten Bereich von C und t praktisch bei allen Giften als befriedigender Ausdruck für die Zeit-Wirkungs-Beziehungen gefunden wird. Die Bedeutung derartiger Ausdrücke wurde im Abschnitt 24 kritisch untersucht. Dabei ergab sich, daß solche Formeln nur ganz begrenzte Schlüsse auf den Mechanismus der Wirkung zulassen. Über die Natur der zugrunde liegenden Vorgänge sagen sie nichts aus.

Die mathematische Formulierung experimentell gefundener Beziehungen führt in der Biologie oft zu Gleichungen, die der Form nach mit Fundamentalgleichungen der Physik oder physikalischen Chemie übereinstimmen, obwohl keinerlei innerer Zusammenhang besteht. Derartige Ausdrücke sind deshalb in der Biologie immer trivial. Wirkliche Schlüsse lassen sich nur aus Formulierungen gewinnen, welche die tatsächlichen Vorgänge selbst möglichst vollständig enthalten. Derartige Formulierungen sind naturgemäß so kompliziert wie die Vorgänge, die sie darstellen.

Damit sind einige der wichtig erscheinenden Ergebnisse kurz zusammengefaßt. Sie zeigen, daß die theoretische Untersuchung der experimentell gefundenen Dosis-Wirkungs-Beziehungen wie auch der Zeit-Wirkungs-Beziehungen zu wichtigen Gesetzmäßigkeiten führt, die sich aus der experimentellen Arbeit allein nicht ergeben können, und zwar deshalb nicht, weil die Kompliziertheit selbst der einfachsten biologischen Systeme stets wechselnde Bilder bedingt.

Vor allem sollen die gewonnenen Resultate zeigen, daß es grundsätzlich möglich ist, die komplizierten Vorgänge bei der Resorption und Wirkung von Pharmaka im lebenden Körper durch die bekannten Gesetze der physikalischen Chemie auszudrücken. Das schließt die Annahme „vitalistischer“ Hypothesen aus, welche den lebenden Organismen auf diesem Gebiet Eigenschaften zuschreiben möchten, die mit der physikalischen Chemie in Widerspruch stehen. Auf der andern Seite halten es die Verfasser aber für ebenso

notwendig, die große Kompliziertheit der lebenden Organismen zu betonen und der Tatsache Rechnung zu tragen, daß die heutige Kenntnis der in ihnen wirkenden physikalisch-chemischen Gesetze keineswegs befriedigend oder gar vollständig ist. So kann eine solche Darstellung nur eine erste Näherung sein. Die Naturwissenschaft wird sich solcher Einschränkungen stets bewußt sein, weil sie sich selbst in ständiger Entwicklung befindet. Aber innerhalb der gezogenen und schmerzlich empfundenen Grenzen soll Klarheit herrschen. Klar ist im naturwissenschaftlichen Sinne nur das, was in der Sprache der Mathematik ausgedrückt werden kann. Die vorliegenden Abhandlungen sind ein Versuch, Grundlagen der Pharmakologie in diese Sprache zu übertragen.

Anschriften der Verfasser:

*Prof. H. Druckrey, Chirurgische Universitätsklinik,
Freiburg i. Br., Hugstetterstraße 35.*

*Prof. Dr.-Ing. E. h. K. Küpfmüller, Standard-Elektrizitäts-Gesellschaft,
Stuttgart-Zuffenhausen, Helmuth-Hirth-Straße 41.*

Demnächst erscheint als Beiheft 9 zur „Pharmazie“

Zur Kenntnis der Kontaktinsektizide II

von Dozent Dr. R. Riemschneider

Mit dieser Arbeit setzt der Verfasser seine Schriftenreihe über das Thema Kontaktinsektizide auf Halogen-Kohlenwasserstoff-Basis fort. Durch die kritische Verarbeitung der umfangreichen internationalen Literatur und die Erweiterung und Vertiefung eigener Forschungsergebnisse bietet er auch in dieser zweiten Folge seiner Arbeiten eine außerordentlich wichtige Ergänzung unserer Kenntnis von der chemischen Struktur und der Wirkungsweise der modernsten Schädlingsbekämpfungsmittel. Behandelt werden vor allem die Stoffe der DDT-(Dichlordiphenyl-Trichlor-methyl-methan), HCH-(Hexachlorcyclohexan) und OET-(Octachlor-endothymen-tetrahydrohydrinden)-Gruppen, und zwar ihre Herstellung und Zusammensetzung unter besonderer Berücksichtigung der Technologie, ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften, ihre Wirkung auf Arthropoden, Kalt- und Warmblütler und Mikroorganismen, die Theorien des Wirkungsmechanismus und die Analyse. Das Literaturverzeichnis umfaßt mehr als 350 Arbeiten (mit Titeln). Diese Schrift ist ebenso wie ihr erster Teil von grundlegender Bedeutung für die wissenschaftliche und praktische Weiterarbeit auf dem Gebiet der Kontaktinsektizide.

05. 8. 74

